

THESIS

MARBURG

1965

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Corticosteroidbehandlung der Sehnervenentzündungen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

**in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn**

vorgelegt von

Ulrich Gebhardt

aus Zerbst/Anhalt

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn

Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Corticosteroidbehandlung der Sehnervenentzündungen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Ulrich Gebhardt

aus Zerbst/Anhalt

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 2.2.1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. H. Hensel
Referent: Prof. Dr. med. H. Neubauer
Correferent: Prof. Dr. med. W. Straub

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I.	Aufgabe und Problemstellung der Arbeit	1
II.	Erscheinungsformen, Ätiologie und Therapie der Sehnervenentzündungen	1
	A) Besonderheiten des Nervus opticus	1
	B) Erscheinungsformen der Sehnervenentzündungen	2
	C) Symptomatik und Verlauf der Sehnervenentzündungen	3
	D) Historischer Überblick über die Vorstellungen von der Ätiologie der Sehnervenentzündungen	4
	E) Die Rolle der Entmarkungskrankheiten bei den Sehnervenentzündungen	9
	1. Vorstellungen von der Pathogenese und von der Ätiologie der Entmarkungskrankheiten	10
	2. Stoffwechselbefunde bei der multiplen Sklerose	15
	F) Die Behandlungsmethoden der entzündlichen Sehnervenerkrankungen	16
	1. Kausale Therapie	17
	2. Symptomatische Therapie	18
III.	Corticosteroidtherapie der Neuritis nervi optici	21
	A) Allgemeine Bedeutung und Wirkungen der Nebennierenrindenhormone	21
	B) Pharmakologie der Nebennierenrindenhormone	24
	C) Anwendung der Corticosteroide in der Gesamtmedizin	27
	D) Corticosteroide in der Augenheilkunde	28
	E) Bisherige Erfahrungen der Corticosteroidbehandlung bei Sehnervenentzündungen	30
IV.	Eigene Untersuchungen	38
	A) Auswertung der während der Jahre 1943-1964 in der Marburger Augenklinik behandelten Sehnervenentzündungen	38
	1. Allgemeine Angaben	38
	2. Angaben zur Ätiologie der zur Auswertung kommenden Sehnervenentzündungen	42
	3. Ophthalmologische Aufnahmebefunde	45
	B) Behandlung der während der Jahre 1943-1964 stationär beobachteten Sehnervenentzündungen.	48

	Seite
C) Anwendung der Corticosteroide bei den in der Marburger Augenklinik behandelten Sehnervenentzündungen	49
D) Vergleich der Resultate bei den in der Marburger Augenklinik mit und ohne Corticoiden behandelten Sehnervenentzündungen	51
1. Endvisus der mit und ohne Corticosteroiden behandelten Sehnervenentzündungen	51
2. Unterschiedliche Behandlungsergebnisse bei akuten und nicht akuten Sehnervenentzündungen	55
3. Rückbildung der Gesichtsfelddefekte bei den mit und ohne Corticoiden behandelten Sehnervenentzündungen	57
4. Einfluß der Corticosteroidtherapie auf die Zeitdauer bis zur Erreichung des Endvisus	59
5. Beeinflussung der Erscheinungen an der Papille durch Corticoide	60
E) Besprechung und Darstellung einzelner Fälle	61
F) Abbildungen zu den Fallbesprechungen	70
V. Besprechung der Ergebnisse	75
A) Applikationsart der Corticoide bei Sehnervenentzündungen	76
1. Retrobulbäre Injektionen	76
2. Intralumbale Applikation	77
3. Perorale Anwendung	78
B) Einfluß ätiologischer Faktoren auf die Wirkung der Corticoide bei Sehnervenentzündungen	78
C) Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Arbeiten größeren Patientenmaterials	80
VI. Zusammenfassung	85
VII. Literaturverzeichnis	88

I. Aufgabe und Problemstellung der Arbeit.

=====

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, an Hand der in der Marburger Universitäts-Augenklinik behandelten Sehnervenentzündungen der Jahre 1943 - 1964 aufzuzeigen, ob und inwieweit die Corticosteroidbehandlung dieser Krankheit einen therapeutischen Fortschritt darstellt.

Zur Einführung sei kurz vorausgeschickt, daß bei der Corticosteroidbehandlung am entzündeten Sehnerven die gleichen antiphlogistischen Eigenschaften der Glucocorticoide ausgenutzt werden, welche diesen Hormonen bei der Behandlung vorwiegend nichtbakterieller entzündlicher Erscheinungen allgemein zueigen sind. Prinzipiell unterscheidet sich somit Corticosteroidtherapie am Sehnerven nicht von der Anwendung dieser Hormone in anderen Gebieten der Medizin. Es gilt deshalb, nach kurzer Erläuterung der besonderen anatomischen Gegebenheiten des Sehnerven und der besonderen Formen der Sehnervenentzündungen die besonderen ätiologischen Momente aufzuzeigen, welche die prinzipiell gleiche Wirkung der Glucocorticoide am Sehnerven modifizieren.

II. Erscheinungsformen, Ätiologie und Therapie der

=====

Sehnervenentzündungen.

=====

A) Besonderheiten des Nervus opticus.

Streng genommen wäre der Ausdruck Neuritis durch Fasciculitis zu ersetzen, da der Sehnerv eine Gehirnbahn der weißen Substanz ist. Diese Bahn verläuft jedoch extracerebral. Das Neuron, welches von der Ganglienzellschicht der Retina seinen Ausgang nimmt, läuft zwar ununterbrochen zum Corpus geniculatum laterale,

jedoch bleibt die klinische Einheit des vorderen Abschnittes vom Bulbus zum Chiasma durch einige Eigentümlichkeiten erhalten. Einmal ist in diesem vorderen Abschnitt das Septensystem eingebaut. Von der Pia ausgehend umhüllen die Septen einzelne Nervenfaserbündel. Die Septen führen die Blutgefäße, welche die Nährstoffe durch die anschließende gliöse Grenzmembran abgeben. Das axiale maculo-papilläre Bündel besitzt ein sehr zartes Septensystem. Es endet kurz vor dem Chiasma. Wichtig ist zum anderen das Verhalten des Sehnerven zu den Hirnhäuten. Als Teil des Gehirns ist der Nervus opticus von allen drei Hirnhäuten bis an die Orbita umgeben. Dura und Arachnoidea schlagen sich am inneren Ostium des Canalis opticus um. Hier steht der Zwischen-scheidenraum der Opticushüllen mit den Liquorräumen des Schädelinneren in Verbindung. Schließlich ist die Beziehung des Nervus opticus zu seinen Nachbargebilden von Bedeutung. So liegt der intracraniale Abschnitt der Cisterna chiasmatis an. Der Opticus tritt dann in den knöchernen Kanal ein, wo er besonders nahe Beziehungen zur Keilbeinhöhle und den hinteren Siebbeinzellen bekommt. In der Augenhöhle ist der Nerv besonders durch das orbitale Fettgewebe gut geschützt.

B) Erscheinungsformen der Sehnervenentzündungen.

Durch seine exponierte Lage ist der Sehnerv verhältnismäßig oft Schädigungen ausgesetzt, auf die er mit entzündlichen Erscheinungen reagiert. Die große Anzahl von verschiedenen Noxen beantwortet jedoch der Opticus mit klinisch sehr ähnlichen Krankheitsbildern. Stehen im Vordergrund die entzündlichen Erscheinungen an der Papille, so bezeichnet man diese Form der Entzündung als Neuritis intraocularis oder einfach als Papillitis. Diejenige Form der Sehnervenentzündung, welche meist ohne Papillenbefund besonders das in den hinteren Abschnitten zentral gelegene maculo-papilläre Bündel

befällt, nennt man Neuritis retrobulbaris. Neben diesen beiden Haupterscheinungsformen gibt es noch einige seltene. So führen besonders die von außen übergreifenden Entzündungen anfangs zu einer Perineuritis. Diese Entzündung dringt an der äußeren Nervenhülle entlang dem septalen Gewebe in das Nerveninterstitium vor. Man spricht von Neuritis interstitialis peripherica.

Im Gebiet der intracranialen Optici und der Sehnervenkreuzung kommen mitunter zuerst von den Neurochirurgen beobachtete Strang- und Schwartenbildungen vor. Diese strangulieren die Sehnervenkreuzung und den intracranialen Teil des Opticus. Es handelt sich um die ätiologisch uneinheitliche Arachnoiditis optico-chiasmatica. KYRIELEIS nennt als ätiologischen Faktor besonders Traumen und metastatische Entzündungen verschiedenster Art. Er hält die Arachnoiditis optico-chiasmatica mehr für einen Symptomenkomplex als für eine Krankheit sui generis.

C) Symptomatik und Verlauf der Sehnerventzündungen.

Die Neuritis beginnt meist plötzlich mit mehr oder weniger starker Sehstörung. Der Visus kann stark herabgesetzt sein bis zur Blindheit. Bei der Gesichtsfeldprüfung finden sich oft große Zentralskotome. Meist ist nur ein Auge betroffen. Anfangs kommen mitunter auch nur relative Zentralskotome vor. Seltener sind Fälle, wo die zentrale Sehschärfe erhalten bleibt und man bei der Gesichtsfeldprüfung Parazentralskotome findet. Häufig sind Schmerzen bei Augenbewegungen sowie Schmerzhaftigkeit bei passivem Zurückdrängen des Bulbus in die Augenhöhle.

Bei erheblicher Sehstörung läßt sich eine amblyopische Pupillenstarre nachweisen. Das kranke Auge reagiert nicht oder wenig auf Licht, zeigt jedoch normale konsensuelle Verengung nach Belichtung des gesunden Auges.

Handelt es sich um eine reine Neuritis retrobulbaris,

so finden wir keinen ophthalmoskopischen Befund an der Papille. Bei der Neuritis intraocularis oder bei der Neuritis retrobulbaris mit Papillenbeteiligung findet man verwaschene Papillengrenzen, Anschwellung des Sehnervenkopfes mit Prominenz, Rötung der Papille und Blutungen.

Der Verlauf der Sehnervenentzündungen richtet sich nach dem Grundleiden. Die Neuritis kann ein einmaliges Ereignis sein, sie verläuft bei den Entmarkungskrankheiten oft schubweise rezidivierend. Meist erfolgt nach einigen Wochen vollständige Wiederherstellung der Funktion. Kleine Relativskotome können über Monate nachweisbar bleiben. Nach KYRIELEIS kommt es nach einmaligen Neuritisfällen besonders oft zu Defektheilungen. Der dauernde Funktionsverlust ist sehr selten so hochgradig, daß Amaurose entsteht. Ophthalmoskopisch läßt sich die Defektheilung als temporale Abblassung besonders bei multipler Sklerose oder seltener als totale Opticusatrophie nachweisen. Während die Neuritis retrobulbaris und die Neuritis intraocularis fast ausschließlich Zentralskotome verursachen, kann man bei der von außen übergeleiteten Neuritis interstitialis peripherica auch periphere Gesichtsfeldausfälle beobachten. Besonders bunt sind die Gesichtsfeldausfälle bei der Arachnoiditis optico-chiasmatica. KYRIELEIS bezeichnet als besonders charakteristisch für die Arachnoiditis optico-chiasmatica sonst seltene Gesichtsfeldausfälle wie die Hemianopsia superior, die Hemianopsia inferior und die seltene binasale Hemianopsie.

D) Historischer Überblick über die Vorstellungen von der Ätiologie der Sehnervenentzündungen.

Nach der Skizzierung der Besonderheiten des Sehnerven und der Erscheinungsformen der Sehnervenentzündungen sollen jetzt die Schädlichkeiten betrachtet werden, auf welche der Opticus mit entzündlichen Erscheinungen reagiert.

Da sich die Vorstellungen von der Ätiologie im Laufe der letzten Jahrzehnte gewandelt haben, zum anderen bei einem wechselnd hohen Prozentsatz der Fälle von den einzelnen Autoren das auslösende Agens nicht genannt werden kann, soll an einem kurzen historischen Überblick die Problematik der Ätiologie der Neuritis aufgezeigt werden.

CHARCOT war der erste, welcher die Neuritis in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen brachte. Er stellte fest, daß bei Kranken mit multipler Sklerose oft eine Neuritis retrobulbaris zu beobachten war.

UHTHOFF fand um 1890 in 8% der von ihm beobachteten Retrobulbärneuritiden eine multiple Sklerose. Bei der damaligen unvollkommenen Diagnostik dürfte der wirkliche Prozentsatz wesentlich höher gelegen haben.

Die erste ausführliche Arbeit veröffentlicht LANGENBECK im Jahre 1914 unter dem Titel "Neuritis retrobulbaris und Allgemeinerkrankungen". In dieser Arbeit sind viele auch heute noch gültige Grundlagen festgelegt.

LANGENBECK findet in 33% der Fälle eine multiple Sklerose. Er betont die häufige Einseitigkeit und die starke Rezidivneigung der Erkrankung. Von subjektiven Störungen berichtet er über Sehstörungen bis zur vorübergehenden Erblindung und über Schmerzen beim Bulbusdruck. In 95% der Fälle finden sich Zentralskotome, bleibende Sehstörungen nur in 30%. LANGENBECK schreibt der Neuritis retrobulbaris in 50% der Fälle die Rolle eines Frühsymptoms der multiplen Sklerose zu. Neben der Entstehung auf dem Boden einer multiplen Sklerose beschreibt LANGENBECK als weitere Ursachen für die Neuritis die Lues, Orbitaprozesse, Zahnherde und Herde in den hinteren Siebbeinzellen. Von selteneren Ursachen werden Menstruationsblutungen, Diabetes, Rheumatismus, Erkältungen, Myelitiden, einige Infektionskrankheiten, starke Blutverluste und Karzinomkachexie erwähnt. 12% bleiben ätiologisch unklar. Doppelseitige Neuritiden,

von denen meist jüngere Männer befallen werden, nennt LANGENBECK chronisch idiopathische Form der Neuritis nervi optici.

KYRIELEIS weist 1953 auf eine jahreszeitliche Häufung in den Winter- und Übergangsmonaten hin. Er denkt in diesem Zusammenhang auch an eine Virusinfektion.

1949 beschreibt DI FERNANDO Neuritiden als Folgeerscheinungen rheumatischer Prozesse. SIEGERT teilt im gleichen Jahr einen Fall mit, der nach einer Diphtherieschutzimpfung auftrat.

Eine schematische Einteilung gibt 1952 BIEMOND, der die Neuritiden als Folge neurotroper Infektion, ferner als Folge meningitischer oder meningoenzephalitischer Herde von denen unterscheidet, die durch Fortleitung aus Orbita und Nasennebenhöhlen, durch lokale Zirkulationsstörungen und durch Unterernährung entstehen. Er betont die Häufigkeit der Neuritis bei multipler Sklerose, weist auf die Bedeutung der Meningitis tuberculosa hin, und hält die durch Nasennebenhöhlenentzündungen entstandenen Neuritiden für sehr selten.

1954 finden TAUB und RUCKER in ihrem Patientenmaterial in 32% der Fälle eine multiple Sklerose und halten in weiteren 32% eine multiple Sklerose für sehr wahrscheinlich.

Auch KYRIELEIS (1954) betont in der Monographie "Klinik der Augensymptome bei Nervenkrankheiten" die Rolle des Frühsymptoms der Neuritis retrobulbaris bei der multiplen Sklerose. Als charakteristisch bezeichnet auch er die temporale Abblassung. Die Bevorzugung des maculopapillären Bündels führt KYRIELEIS auf die geringe Widerstandskraft dieser Nervenfasern und auf die leicht zu beeinträchtigenden Ernährungsbedingungen dieses Teils des Sehnerven zurück. Den schon früher von anderen Autoren beobachteten Befund einer Neuritis retrobulbaris

mit deutlicher Neuritis intraocularis bestätigt KYRIELEIS, die rhinogene Neuritis hält er für selten. Den einmalig akut auftretenden Schub einer multiplen Sklerose faßt KYRIELEIS als monosymptomatischen Schub einer Encephalomyelitis disseminata auf.

1958 weist PETERS darauf hin, daß auch die arteriosklerotische Durchblutungsstörung am Sehnerven als Neuritis nervi optici in Erscheinung treten kann. PETERS verweist auch auf IGERSHEIMER, welcher bereits 1929 ähnliche Befunde mitteilt.

Am Marburger Patientenmaterial der Jahre 1935 - 1958 findet LOEW 54% ätiologisch klare Fälle. Davon entfallen 76,7% auf Entmarkungskrankheiten, das sind 41,4% des Gesamtmaterials. Den größeren Teil der ätiologisch unklaren Fälle führt er ebenfalls mit Wahrscheinlichkeit auf Entmarkungskrankheiten zurück.

1957 stellt KYRIELEIS noch einmal kurz die ätiologisch wichtigsten Faktoren zusammen, die klinisch als Neuritis nervi optici imponieren. Er unterscheidet prinzipiell drei Möglichkeiten der Schädigung der Sehnervenfasern. Die Schäden können einmal direkt toxisch, zum anderen durch eine durchblutungsbedingte Ernährungsstörung, schließlich als mechanische Druckschädigung bei der hyperergischen Reaktion bedingt sein. Im einzelnen wird der Sehnerv in Mitleidenschaft gezogen bei Übergreifen einer Entzündung von außen, bei basalen akuten und chronischen Meningitiden, bei der Arachnoiditis optico-chiasmatica und bei Nebenhöhlenprozessen. Diese Formen werden als insgesamt selten bezeichnet. Auch echte Metastasen bei Sepsis finden sich selten im Opticus. Den Großteil der Erkrankungen stellen die verschiedenen Formen der Entmarkungsprozesse. Sowohl die multiple Sklerose und die Encephalomyelitis disseminata als auch die seltene

Neuromyelitis optica und die nach verschiedenen Infektionskrankheiten und nach der Vaccination mitunter auftretenden sogenannten parainfektiosen Encephalomyelitiden können mit Beteiligung des Opticus einhergehen oder sich monosymptomatisch am Sehnerven manifestieren.

Über die rhinogene Entstehung der Neuritis, die heute allgemein als selten bezeichnet wird, ist in der Literatur viel diskutiert worden. Nach den Untersuchungen von ONODI und HERZOG ist es eher erstaunlich, daß die rhinogene Sehnervenentzündung nicht häufiger ist. ONODI und HERZOG fanden, daß die Knochenwand, die den Opticus von den Nasennebenhöhlen trennt, sehr dünn ist und stellenweise sogar fehlen kann, so daß Lücken entstehen, die nur von einer dünnen Membran bedeckt sind. Diese Befunde müßten eine Entzündung per continuitatem stark begünstigen. BIEMOND sammelte die entsprechende Literatur von 1946 - 1950 und kommt zu der Überzeugung, daß die Mitteilungen über sichere rhinogene Neuritiden sehr selten sind. Auffallende und bleibende Besserungen der Sehkraft nach Eingriffen an den Nasennebenhöhlen sehen 1950 WESSELY und GUIST und 1957 MOLLICA.

Bei der Diskussion der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei der Neuritis wird noch darauf eingegangen, daß Besserungen nach Eingriffen an den Nasennebenhöhlen nicht unbedingt für eine rhinogene Ursache der Neuritis sprechen, sondern daß die Wirksamkeit des Eingriffes auch durch reflektorische Durchblutungsverbesserung erklärt werden kann (KYRIELEIS, MOLLICA).

RINTELEN warnt 1954 vor einer Überbewertung des ätiologischen Zusammenhangs zwischen multipler Sklerose und Neuritis retrobulbaris. Er zitiert ECKSTEIN, der bei 356 Kranken mit Neuritis retrobulbaris nur 21 Fälle

zur Zeit der Untersuchung als sichere multiple Sklerose diagnostizieren konnte. Das sind nur 5,9%. Besonders die doppelseitige Neuritis retrobulbaris soll nach RINTELEN fast nie im Rahmen einer multiplen Sklerose auftreten.

Dieser Überblick zeigt, daß eine Reihe verschiedener Grundkrankheiten neuritische Erscheinungen am Sehnerven hervorrufen kann. Der Überblick soll besonders deutlich machen, daß übereinstimmend von allen Autoren, wenn man von UHTHOFF und in neuerer Zeit von RINTELEN absieht, ein hoher Prozentsatz der Fälle auf Entmarkungsprozesse zurückgeführt wird. Dies ist von besonderer Bedeutung für die Richtung der Therapie, da die pathologischen Vorgänge der Entmarkungskrankheiten im einzelnen noch unklar, meist aber als Produkt allergisch-hyperergischer Reaktionen auf unbekannte Schädlichkeiten gedeutet werden.

E) Die Rolle der Entmarkungskrankheiten bei den Sehnervenentzündungen.

Um die Stellung der Neuritis als Symptom eines Entmarkungsprozesses noch näher zu beleuchten, soll jetzt über die Problematik der Entmarkungskrankheiten im allgemeinen gesprochen werden.

Wie alle lebende Substanz besitzt auch das Nervensystem nur eine begrenzte Anzahl von Reaktionsmöglichkeiten auf Schädlichkeiten. So reagiert es mit entzündlichen Erscheinungen nicht nur auf pathogene Mikroorganismen, sondern auch auf Vergiftungen und auf den schnellen Ablauf degenerativer Prozesse. Das gilt auch für den Sehnerven, welcher zum Beispiel auf Methylalkohol mit dem Bild einer Entzündung reagiert.

Die Grundphänomene entzündlicher Erscheinungen am Zentralnervensystem sind nach SCHALTENBRAND:

1. die Meningitis.
2. die entzündlich exsudativen Vorgänge an den Gefäßen.

3. die Infiltration grauer Gebiete mit den Erscheinungen der Neuronophagie.
4. die uns besonders interessierende gliogene Infiltration der weißen Substanz mit den Erscheinungen des Markabbaus, wobei der Achsenzyylinder resistenter als die Markscheide ist.

Diese Monotonie der Reaktionsmöglichkeiten gestaltet die Erforschung der Pathogenese und der Ätiologie von vornherein schwierig, da man aus dem pathologischen Befund "Markscheidenschwund" oder "perivasculäres Infiltrat" weder über die Natur der Noxe etwas aussagen kann, noch bei Vorkommen beider Befunde einem von beiden ohne weiteres das Primat einräumen kann.

1. Vorstellungen von der Pathogenese und von der Ätiologie der Entmarkungskrankheiten.

Das pathogenetische Problem der multiplen Sklerose, ob primär das Gefäßgewebe oder das nervöse Gewebe befallen ist, konnte vorerst noch nicht entschieden werden. Der primäre Gefäßwandbefall würde ätiologisch mehr für exogen entzündliche Noxen sprechen, während der primäre Markscheidenzerfall mehr auf ein endogenes Geschehen deuten würde, bei welchem der entzündliche Gefäßprozess nur den Wert einer symptomatischen Begleiterscheinung hätte. BRICKNER und FRANKLIN beobachteten 1947 arterielle Spasmen am Augenhintergrund von Kranken mit multipler Sklerose und stellen diese arteriellen Spasmen an den Anfang der multiplen Sklerose. Diese Ansichten sind nicht unerwidert geblieben.

SCHRADER meint, man sollte bis zur endgültigen Klärung "für die multiple Sklerose ein komplexes Geschehen annehmen, daß eine bestimmte Reaktionsweise des Organismus und eine einwirkende Noxe zur Voraussetzung hat. In diesem komplexen Geschehen kommt es zur Schädigung des Gefäßsystems und der Markscheide, wobei wir

vorerst nicht entscheiden können, was hier primär, was sekundär ist." Alle anderen Aussagen fallen vorerst noch in den Bereich des Hypothetischen.

Unser sicheres Wissen beschränkt sich bis jetzt auf die perivaskulären Infiltrate, den Zerfall der Markscheide, der mit einer eigenartigen Schwellung beginnt, man spricht von einer akuten Ödemnekrose, und auf eine sehr frühzeitig einsetzende lebhaft Gliatätigkeit. Letztere führt in älteren Herden zu einem Gliafilz, welcher die Bezeichnung Sklerose erst eigentlich rechtfertigt.

Analoge pathologische Befunde werden am entzündeten Sehnerven gefunden. Auch hier findet man Markscheidenuntergang, Gliaproliferationen, Ödem im septalen Gewebe und Quellungsveränderungen an Markscheiden und Achsenzylindern. In frischen Fällen zeigen sich besonders um die Venen lympho- und plasmazelluläre Infiltrate im interstitiellen Gewebe des Opticus. In den häufiger zu beobachtenden Spätstadien sieht man bindegewebige und gliöse Narben. Der entscheidende Befund ist auch am Sehnerven die Demyelinisation, wobei es sich nicht, wie schon bei der Abhandlung der Grundphänomene angedeutet wurde, um ein spezifisches Kriterium der multiplen Sklerose handelt (HALLERVORDEN, PETTE).

Von ophthalmologischer Seite könnte vielleicht der in letzter Zeit öfters erhobene Befund von Netzhautveneneinscheidungen bei der multiplen Sklerose eine gewisse Bedeutung für die Klärung der Pathogenese bekommen. DODEN berichtet 1957 über 130 Kranke mit multipler Sklerose, bei denen er in 30 Fällen Netzhautveneneinscheidungen findet. Bei einer Studentenkontrollgruppe beobachtet er sie in keinem Fall. DODEN verweist auf gleiche Befunde von RUCKER und zitiert MARCHESANI, der bei Kranken mit Peripherebitis retinae, einer ebenfalls mit Netzhautveneneinscheidungen verlaufenden Krankheit, Symptome einer

multiplen Sklerose fand. Dagegen findet DODEN unter 663 Kranken mit Periphlebitis retinae nur 3 Mal eine multiple Sklerose. Er grenzt die bei multipler Sklerose vorkommenden Netzhautveneneinscheidungen von der echten Periphlebitis retinae ab und betont, daß bei dieser Erkrankung neben den Einscheidungen noch Glaskörperhämorrhagien, grobe Retinablutungen und Proliferationen der Netzhautgefäße vorkommen. Der pathogenetische Wert der Veneneinscheidungen besteht darin, daß hier exsudativ entzündliche Vorgänge in marklosen, jedoch zum Zentralnervensystem gehörigen Bezirken beobachtet werden. Dies wäre ein Hinweis auf die primären Gefäßveränderungen und eine Stütze der noch zu besprechenden Arbeitshypothese von PETTE.

Im Mittelpunkt der ätiologischen Deutung der multiplen Sklerose stehen von Anfang an die Infektionstheorien, sei es als spezifische oder unspezifische Infektionen, als Nachkrankheiten im Sinne allergisch-hyperergischer Reaktionen oder als Fokaltoxikose. Von spezifischen Erregern wurden Spirochäten, Tuberkelbakterien, andere pathogene Bakterien und Viren angeschuldigt. Noch heute hält STEINER an der Verursachung der multiplen Sklerose durch den von ihm gesehenen Erreger Spirochäta myelophthora fest. LÜTHI und andere glauben jedoch in dem von STEINER als Spirochäte bezeichneten Gebilde gewebseigene Bestandteile zu erkennen.

SCHALTENBRAND sieht in der multiplen Sklerose die seltene Verlaufsform einer Infektion mit einem ubiquitären Virus, welches nur bei besonderer Konstitution zum Vollbild der multiplen Sklerose führt. Nach Überimpfung von Liquor von Kranken mit multipler Sklerose konnte er bei Meerkatzen Krankheitsbilder erzeugen, die einer multiplen Sklerose sehr ähnlich sind. In diesem Zusammenhang wertet er die multiple Sklerose als Untergruppe einer Krankheitseinheit, welche er übertragbaren Markscheidenschwund nennt. SCHALTENBRAND denkt auch an eine endogene Virusentstehung.

Den größten Raum in der Literatur über die Ätiologie der multiplen Sklerose nimmt die neuroallergische Theorie von PETTE ein. PETTE weist ausdrücklich darauf hin, daß er seine Theorie als Arbeitshypothese gewertet wissen will. Er betont, daß die von ihm vertretene Hypothese eine spezifische Ursache genau so wenig ausschließt, wie andererseits die Erregerhypothese die Wirksamkeit eines bestimmten Allergens.

PETTE stellt den entzündlichen Affektionen der grauen Substanz die entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz als Entmarkungsencephalomyelitiden gegenüber. Er schafft den Begriff der Neuroallergie, in dem er den Begriff der Pathergie RÖSSLES auf die Entmarkungskrankheiten überträgt. Bei Bestehen dieser Neuro-Pathergie können verschiedenste Antigene eine multiple Sklerose hervorrufen, während andererseits ein Antigen bei entsprechender Konstitution verschiedene Krankheitsbilder bewirken kann. Mit der Antigen-Antikörperreaktion lassen sich alle Phänomene der multiplen Sklerose erklären. Das ist das bestechende an der Arbeitshypothese von PETTE. Die Verstärkung der Symptome beziehungsweise ihre Auslösung nach erfolgter Sensibilisierung durch unspezifische Traumen deutet PETTE als parallergische Erscheinungen, wie sie in der Allergielehre allgemein bekannt sind (psychogener Asthmaanfall). Beim Auftreten der Initialsymptome war der Krankheitsprozess meist schon präformiert, hatte sich aber in den Gefäßreaktionen erschöpft.

PETTE stützt seine Theorie auch von der morphologischen Seite. Er geht davon aus, daß die seröse Entzündung im Sinne RÖSSLES, KLINGES und anderer den Prototyp der allergisch-hyperergischen Reaktion darstellt. Er unterscheidet vier Stadien der allergisch-hyperergischen Entzündung, denen sich der Entmarkungsvorgang zwanglos einordnen läßt. Die Entzündung beginnt mit Erweiterung der Gefäßbahn, Verlangsamung

des Blutstroms bis zu schließlicher Stase, Lockerung der Gefäßendothelien und Änderung der Kapillarpermeabilität. Im zweiten Stadium erfolgt der Austritt von Plasma ins Gewebe. Schließlich wird im dritten Stadium das umliegende Parenchym geschädigt, während im vierten Stadium die Organisation und Narbenbildung einsetzt. Die früher beschriebenen Netzhautveneneinscheidungen fügen sich ebenfalls in das Schema der serösen Entzündung RÖSSELS und der neuroallergisch-hyperergischen Reaktion PETTES. Der Idealfall wäre der Befund von Netzhautveneneinscheidungen an einem Auge, welches markhaltige Nervenfasern enthielte.

PETTE bezieht in seine Lehre auch die Neuromyelitis optica und die parainfektiösen Encephalomyelitiden, die selten nach Masern, Varicellen, Röteln, Mumps, Herpes zoster und Vaccination auftreten, ein. Er hält es nicht für gerechtfertigt, die Neuromyelitis optica besonders von der multiplen Sklerose abzugrenzen. Auch KYRIELEIS bezeichnet das Bild der Neuromyelitis optica als eine Symptomenkombination, die nur als Sonderfall einer Encephalomyelitis disseminata aufzufassen sei. Es handelt sich um ein sehr akutes Geschehen mit Neuritis intraocularis, seltener auch mit Neuritis retrobulbaris bei meist schwerster Sehstörung. Daneben kommt es zur akuten Entwicklung einer Myelitis bis zu kompletter Querschnittslähmung.

HALLERVORDEN betont, daß bei den parainfektiösen Encephalomyelitiden sämtliche Gewebsbestandteile nekrotisch werden und lehnt es im Gegensatz zu PETTE deshalb ab, diese Krankheitsgruppe den Entmarkungsprozessen unterzuordnen.

Auf die neuroallergische Theorie von PETTE wurde deshalb etwas näher eingegangen, weil sie uns auf die Corticosteroidtherapie hinweist; denn die Dämpfung hyperergischer Reaktionen ist heute zur Domäne der Nebennierenrindenhormontherapie geworden.

Bei der Besprechung der Pharmakologie dieser Hormone werden wir sehen, daß sie eine Reihe der eben besprochenen pathologischen Phänomene unterdrücken.

Einwände gegen die neuroallergische Theorie von PETTE sind besonders von HALLERVORDEN gemacht worden. Nach HALLERVORDEN entsteht die multiple Sklerose durch die Diffusion eines myelinlösendes Agens vom Gefäßsystem aus. Hallervorden verweist auf Klinge, welcher als Grundphänomene allergischer Prozesse die unspezifische Entzündung fordert. Wegen der besonderen Spezifität der Entmarkungsherde hält HALLERVORDEN allergische Vorgänge für "ganz unwahrscheinlich". PETTE hat jedoch, wie beschrieben, seine Theorie von den allergischen Vorgängen bei der multiplen Sklerose durchaus im Einklang mit der serösen Entzündung von RÖSSLE und KLINGE geschaffen und sie zum Begriff der Neuroallergie erweitert.

HALLERVORDEN bezeichnet das Auftreten konzentrischer Herde als sicheren Beweis für seine Vorstellung von der Diffusion eines myelinschädigenden Agens. Die konzentrische Sklerose hat seiner Ansicht nach den prinzipiell gleichen Gewebsprozess wie die multiple Sklerose. Das Breiterwerden der Entmarkungsstreifen nach der Peripherie ist ähnlich wie bei den Liesegangschen Ringen. In noch markhaltigen Zonen wird das Agens durch lokale Antikörperwirkung an seiner Wirkung gehindert. Das den Liesegangschen Ringen ähnliche Wachstum läßt sich in den Hirnherden nur begreifen, wenn man ein ständiges Wachstum des myelinlösenden Agens annimmt. Solches Wachstum gibt es in den Ringspotherden der Pflanzen. Diese Ringspotherde werden durch Viren hervorgerufen.

2. Stoffwechselbefunde bei der multiplen Sklerose.

Atypische Stoffwechselbefunde haben bei der multiplen

Sklerose nicht zur Klärung der Ätiologie beigetragen, da bis jetzt nicht geklärt werden konnte, ob die Krankheit die Stoffwechselveränderungen hervorruft oder umgekehrt.

BRICKNER fand 1930 bei Patienten mit multipler Sklerose erhöhte Blutlipasen. WALDSCHÜTZ findet bei 86% von 388 Kranken mit multipler Sklerose eine Verlängerung des WELTMANNschen Koagulationsbandes und schuldigt die Leber an, myelotoxische Substanzen zu bilden beziehungsweise diese Substanzen nicht entgiften zu können.

WEIL und BRADBURN nehmen eine Störung des Phosphorlipoidstoffwechsels an, da sie bei Patienten mit multipler Sklerose eine Retention des Phosphors bis zu 25% finden. Die Phosphorretention ist in der weißen Substanz doppelt so hoch wie in der grauen Substanz.

JONES und Mitarbeiter finden eine Pyruvaterhöhung. Sie empfehlen eine Cocarboxylasetherapie, da dieses Ferment die Einschleusung der Brenztraubensäure in den Zitronensäurezyklus bewirkt.

F) Die Behandlungsmethoden der entzündlichen Sehnervenerkrankungen.

Untersuchen wir den neurologischen Exkurs auf seinen Gehalt an therapeutischen Hinweisen für die Sehnerventzündungen, so müssen wir feststellen, daß die Unklarheit der Pathogenese und Ätiologie der Entmarkungsenzephalomyelitiden uns auch weiterhin auf rein symptomatische Therapie verweist, wenn man nicht mit SELYE die Cortisontherapie als außerhalb von kausal und symptomatisch stehend betrachten will. Im folgenden soll auf die therapeutischen Prinzipien eingegangen werden, welche bei den Sehnerventzündungen früher und heute angewandt wurden.

Jede Beurteilung, ob ein bestimmtes Pharmakon bei der Neuritis nervi optici wirksam ist, wird erschwert durch den meist gutartigen Verlauf dieser Erkrankung und durch die Neigung zu plötzlichen Spontanremissionen. Andererseits entsteht die Mehrzahl der Neuritiden auf dem Boden der Entmarkungskrankheiten, deren Problematik beschrieben wurde. Eine kausale Therapie scheidet bei diesen Formen von vornherein aus.

1. Kausale Therapie der Sehnervenentzündungen.

Es verbleibt nur ein kleiner Rest aus dem Gesamtgebiet der entzündlichen Sehnervenerkrankungen, der einer kausalen Therapie zugänglich ist.

Alle Neuritiden, die auf dem Boden eitriger Meningitiden oder chronisch basaler Meningitiden entstehen, können nur durch die Behandlung des Grundleidens geheilt werden. Das gleiche gilt, wenn die Sehnervenfaser bei einer Sepsis durch die Absiedlung multipler Abszesse geschädigt werden. Hier können nur Antibiotika zur Heilung führen. Eine Therapie, wie wir sie heute bei der Mehrzahl der Sehnervenerkrankungen durchführen, also unter anderem mit Corticosteroiden, würde bei den genannten Formen schon aus rein theoretischen Erwägungen zu katastrophalen Mißerfolgen führen. Die Erreger würden sich dank der antiphlogistischen Eigenschaften der Rindenhormone hemmungslos ausbreiten können und das Grundleiden verstärken. Insgesamt sind diese Formen jedoch selten und finden sich nicht unter dem später zu besprechenden eigenen Material.

Auch die rhinogenen Sehnervenentzündungen und die Arachnoiditis optico-chiasmatica sind manchmal einer kausalen Therapie zugänglich. Bei der Arachnoiditis wird man jedoch nur dann kausal operativ eingreifen, wenn die Diagnose gesichert erscheint, Funktionsausfälle

bestehen und konservative Methoden nicht zum Erfolg führten. Nicht irreparabel geschädigte Opticusnerven können durch den operativen Eingriff wieder voll funktionsfähig werden.

Rhinogene Sehnervenentzündungen können manchmal durch Eröffnung der Siebbeinzellen oder anderer Nebenhöhlen auf kausalem Wege geheilt werden. Bei diesen Formen besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß das Operationstrauma auf unspezifisch reflektorischem Wege zu einer heilenden Beeinflussung des Sehnervenprozesses führt. Es kommt jedenfalls vor, daß die Eröffnung nachweislich gesunder Nebenhöhlen einen Sehnervenprozeß günstig beeinflussen kann. So berichtet MOLLICA 1957 über 26 Fälle von Neuritiden, die er erfolglos mit Antibiotika und Cortison behandelte. Nach Siebbeinausräumung und transethmoidaler Keilbeineröffnung sieht er in 17 Fällen rasche Besserung und bei 6 Patienten geringen Erfolg. Er vertritt die Meinung, daß manchmal die Drainage und Ventilation an sich einen Heilerfolg bewirken.

2. Symptomatische Therapie der Sehnervenentzündungen.

Mit der Beschreibung der eben erwähnten Fälle ist der Kreis der Entzündungen, die kausal beeinflusst werden können, geschlossen und wir kommen zu den Neuritiden, die durch Entmarkungskrankheiten bedingt sind. Diese Formen führen den Patienten sehr frühzeitig zum Arzt, da die meist starke Verschlechterung des Sehvermögens die Patienten beunruhigt. Mit dem Perimeter findet man dann meist ein großes Zentralskotom. Obwohl bleibende Funktionsstörungen stärkeren Grades oder gar vorübergehende Erblindungen selten sind, muß im Hinblick auf eine eventuell zurückbleibende Verschlechterung der Sehkraft doch alles versucht werden, um den Prozeß abzukürzen und zu einer

schnelleren Ausheilung zu bringen. Schon früher wurde betont, daß die Sehnervenfaserschädigung auf drei Arten zu Stande kommen kann, nämlich durch die Toxizität des auslösenden Agens, durch Druck und durch Ischämie. Zunächst wird die Faserschädigung, besonders die durch Druck und Ischämie bedingte, reversibel sein. Das therapeutische Bemühen muß deshalb darauf gerichtet sein, druckentlastend, ent quellend und durchblutungsfördernd zu wirken. Auf die Giftigkeit des die Krankheit verursachenden Agens haben wir keinen Einfluß, da ein Teil der Fälle ätiologisch unklar ist und ein weiterer Teil wohl ätiologisch auf einen Entmarkungsprozeß hinweist, dieser jedoch seinerseits von einer unbekannten Noxe ausgelöst wird.

So wird den Patienten, die mit einer Sehnerventzündung kommen, zuerst einmal völlige körperliche und geistige Ruhe verschafft. Bettruhe ist notwendig. Jede Anstrengung kann ja auch bei den Entmarkungskrankheiten zu akuten Verschlechterungen führen.

Um auch das Auge weitgehend ruhigzustellen und Augenbewegungen, die den Sehnerven passiv mitbewegen, zu vermeiden, wird den Patienten eine Lochbrille verordnet.

Eine besondere seelische Behandlung ist nicht notwendig. Auch Patienten mit großen Zentralskotomen oder gar Amaurose wird man Hoffnung auf wesentliche Besserung machen dürfen.

Wir kommen nun zu den Maßnahmen, die versuchen, direkt auf den Krankheitsherd einzuwirken. Gefäßerweiterung kann allgemein peripher durchgeführt werden, sie kann aber auch, wenn man Schwellungserscheinungen an der Papille findet und damit der Prozeß im intraorbitalen Teil des Opticus anzunehmen ist, mit retrobulbären Injektionen versucht werden. Hierzu stehen eine Reihe

von Medikamenten zur Verfügung (Dilatol, Ronicol, Priscol und andere).

KYRIELEIS weist noch auf die therapeutische Wirksamkeit der Tamponade des mittleren Nasengangs mit Kokain-Adrenalin hin. Durch nahe vegetativ-innervatorische Beziehungen zwischen Nasenschleimhaut und Orbita kommt es zur reflektorischen Durchblutungsverbesserung. Ähnliche Wirkungen nimmt man ja auch, wie wir schon sahen, bei operativen Eingriffen an den Nasennebenhöhlen an. Durchblutungsfördernd sollen auch leichte hypoglycämische Schocks wirken. ARKIN und HRYNIEWSKA berichten über gute Erfahrungen mit dieser Form der Behandlung bei retrobulbären Neuritiden. Durchblutungsbesserungen werden schließlich auch durch Allgemeinmaßnahmen wie Kopflichtbäder oder Kurzwellenbestrahlungen erreicht.

Wertvolles leisten mitunter Antiphlogistika wie Salicylate oder Pyrazolabkömmlinge. In der Marburger Augenklinik wurde meist das Irgapyrin verwendet.

Da das Nervengewebe sich ausschließlich von Glucose ernährt, hat man bei den Sehnervenentzündungen auch hohe Dosen von Vitamin B₁ versucht. Als Koferment des Enzyms, welches die Brenztraubensäure abbaut, besitzt Vitamin B₁ entscheidende Bedeutung im Kohlehydratstoffwechsel. Bei der Besprechung der multiplen Sklerose sahen wir außerdem, daß mitunter bei Kranken mit multipler Sklerose erhöhte Brenztraubensäurewerte gefunden wurden und man eine Therapie mit Cocarboxylase versucht hat.

Obwohl die Bedeutung eines Fokus für die Entstehung einer Neuritis nervi optici sicherlich zeitweise überbewertet wurde, muß doch in jedem Fall eine Beseitigung eventuell vorhandener Fokalherde erfolgen. KYRIELEIS betont jedoch andererseits, daß eine

radikale Fokalsanierung auf Verdacht bei der Neuritis eher schädlich als nützlich ist.

Auch die unspezifische Steigerung der Abwehrkräfte durch die Fiebertherapie leistet manchmal gutes. JAEGER betont ihren Wert bei der Beschleunigung der Neuroregeneration und kann diese Wirkung tierexperimentell an peripheren Nerven und sensiblen Nerven der Kornea bestätigen. Eventuell wirkt die Fiebertherapie auch durch Reizung des Hypophysenvorderlappens oder der Nebennierenrinde und wäre somit indirekt eine Corticosteroidbehandlung.

Über die Reihenfolge des therapeutischen Vorgehens wäre zu sagen, daß nach genauer Erhebung der Anamnese und unter Hinzuziehung des Ohrenarztes, des Nervenarztes und des Zahnarztes sofort begonnen wird. Lediglich die Fiebertherapie wird man erst einsetzen, wenn nach einigen Tagen mit den anderen Mitteln kein Erfolg zu erzielen war. Möglichst frühzeitiger Beginn gilt auch für die nun zu besprechende Corticosteroidtherapie. Ehe über die bisherigen Erfolge dieser Therapie bei den Sehnervenentzündungen gesprochen wird, soll etwas ausführlicher über diese im Gesamtgebiet der Medizin so wichtige Hormongruppe berichtet werden.

III. Corticosteroidtherapie der Neuritis nervi

=====

optici.

=====

A) Allgemeine Bedeutung und Wirkungen der Nebennierenrindenhormone.

Die Isolierung und Konstitutionsdarstellung des Cortisols gelingt MASON, MYERS und KENDALL, REICHSTEIN, WINTERSTEINER und PFIFFNER fast gleichzeitig etwa 1935. Aber erst das Jahr 1949 ist der Beginn der Corticosteroidtherapie, als HENCH und Mitarbeiter günstige

Wirkungen des Cortisons bei der chronischen Arthritis sehen. KENDALL und HENCH bekommen 1950 den Nobelpreis für ihre Forschungen.

Ehe über die Therapie mit Glucocorticoiden gesprochen wird, soll kurz auf die physiologische Stellung der Nebennierenrinde im Gesamtorganismus und die pharmakologischen Wirkungen der von der Nebennierenrinde produzierten Hormone eingegangen werden.

Die Nebennierenrinde ist eine für die Aufrechterhaltung des Lebens absolut notwendige Hormonproduktionsstätte. Obwohl über 30 verschiedene Substanzen isoliert wurden, gelten nach GROSS und WETTSTEIN nur vier Stoffe als genuine Nebennierenrindenhormone. Nach der vorwiegenden Wirkung der Hormone unterscheidet man Mineralocorticosteroide, Glucocorticosteroide und Androcorticosteroide.

Wahrscheinlich bildet die Zona glomerulosa die Mineralocorticosteroide. Das genuine Mineralocorticosteroid ist das Aldosteron. Es bewirkt eine Förderung der tubulären Resorption von Natrium und eine tubuläre Exkretion von Kalium. Bei Gabe dieses Hormons neigt der Körper demnach zur Kaliumverarmung und zur Natriumretention. Die Aldosteronproduktion ist unabhängig vom adrenocorticotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens.

In der Zona reticularis der Nebennierenrinde werden die Androcorticosteroide gebildet. Das bis jetzt isolierte Steroid dieser Wirkungsgruppe ist das Hydroxyandrostendion. Die Androgene der Nebennierenrinde wirken virilisierend, protoplasmaaufbauend und stickstoffretinierend.

Von besonderem Interesse sind die in der Zona fasciculata gebildeten Glucocorticosteroide. Die genuinen

Hormone dieser Stoffklasse sind das Cortisol (=Hydrocortison =COMPOUND F) und das Corticosteron. 70% der gesamten Hormonproduktion der Nebennierenrinde entfallen auf das Cortisol (HAUSCHILD).

Cortison wird heute als Metabolit aufgefaßt. Es stand wohl deshalb lange im Mittelpunkt der Glucocorticoide, weil es am leichtesten synthetisch darstellbar ist.

Zwischen dem adrenocorticotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens und dem Cortisol bestehen enge Wechselbeziehungen. ACTH fördert die Ausschüttung von Cortisol, während die Erhöhung des Cortisolblutspiegels die ACTH-Produktion hemmt. Dies ist auch für die Therapie von großer Bedeutung. ACTH soll in geringerem Maße auch die Androcorticosteroidproduktion fördern.

Die Hauptfunktion der Nebennierenrindenhormone besteht in der Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus. Die Hormone geben eine größere Widerstandskraft gegen Belastungen aller Art. SELYE hat auf dieser Funktion der Nebennierenrinde die Lehre vom Stress, von der Adaptation an Stress und von den Adaptationskrankheiten aufgebaut. SELYE betrachtet die vermehrte Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen bei Belastungen als autopharmakologische Heilanstrengungen des Körpers. In der pharmakologisch betriebenen Steroidtherapie sieht er eine Nachahmung der physiologischen Selbsthilfe des Körpers und äußert die Hoffnung, eines Tages diese Therapie soweit zu verbessern, daß der Stressfaktor im Krankheitsgeschehen überwunden werden kann.

Es ist wichtig zu wissen, daß die Intensität der durch Cortisone hervorgerufenen Effekte vom funktionellen Augenblickszustand der Zelle abhängt (MÖLLER). In einer Belastungssituation werden für gleiche Wirkungen höhere Dosen erforderlich. Als Beispiel aus

unserem engeren Themenkreis mag eine mit Cortison behandelte Neuritis stehen, bei der im Laufe der Behandlung eine Nasennebenhöhleneröffnung notwendig wird. Hier ergibt sich als praktische Konsequenz aus oben gesagtem, daß die Cortisondosis während der akuten Belastung des Eingriffs gesteigert wird.

Im einzelnen bewirken die Glucocorticoide eine starke Gluconeogenese aus Eiweiß. Dies führt zu Erhöhung des Blutzuckers und verstärkter Glycogenablagerung. Die spontane Muskelaktivität wird durch die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels und durch die Mineralocorticoidwirkung vermindert. Bei Erhöhung der Gesamtleucocyten durch Hyperplasie des myeloischen Systems kommt es zur Hypoplasie des thymo-lymphatischen Gewebes mit Lymphopenie und Eosinopenie.

B) Pharmakologie der Nebennierenrindenhormone.

Eine scharfe Trennung in Glucocorticoide und Mineralocorticoide ist auf Grund klinischer und experimenteller Befunde heute nicht mehr gerechtfertigt. Eine Stoffklasse besitzt in geringem Maße auch die Wirkungen der anderen. Da bei der therapeutischen Verwendung der Glucocorticoide die begleitenden Mineralocorticoidwirkungen unerwünscht sind, war man bestrebt, Cortisonpräparate zu entwickeln, denen die störenden Wirkungen fehlen. Dies ist gelungen durch Dehydrierung von C₁ und C₂ im Kohlenstoffring A des Cortisons beziehungsweise Cortisols. Delta -1- Dehydrocortison nennt man Prednison, Delta -1- Dehydrocortison ist Prednisolon. Neben der Beseitigung der unerwünschten Nebenwirkungen ist die Glucocorticoidwirkung der neuen Präparate stärker. Nach HAUSCHILD ist die Mineralocorticoidwirkung von Prednison und Prednisolon praktisch gleich Null, während die Glucocorticoidwirksamkeit beider Präparate das Vierfache

des Cortisols beträgt.

LABHART macht die durch Dehydrierung entstandene neue Doppelbindung für die Wirkungsverstärkung verantwortlich, da der Steroidabbau im Körper weniger rasch vor sich geht.

Eine weitere Wirkungsverstärkung erreicht man durch die Einführung von Fluor in die Struktur des Prednisolon sowie Veränderung an C₁₆. Triamcinolon ist 9-Alpha-Fluor-16-Alpha-Hydroxyprednisolon. Dexamethason ist 9-Alpha-Fluor-16-Alpha-Methylprednisolon. Die Glucocorticoidwirkung von Triamcinolon beträgt das 6-8-fache, die des Dexamethasons das 28-fache der Wirkung von Cortisol.

Neben den besprochenen physiologischen Wirkungen entfalten die Glucocorticoide bei Gabe unphysiologisch hoher Dosen Wirkungen am Mesenchym, welche zur pharmakodynamischen Therapie mit diesen Hormonen führten. Die pharmakodynamische Grundwirkung der Glucocorticoide besteht in der Unterdrückung der mesenchymalen Reaktionen auf verschiedenste Schädlichkeiten. SELYE stellt diesen antiphlogistischen Eigenschaften der Glucocorticoide die prophlogistischen der Mineralocorticoide gegenüber. Im einzelnen bewirken die Glucocorticoide eine Hemmung der Fibroblasten- und der Grundsubstanzbildung, eine Verminderung der Kapillardurchlässigkeit und damit Herabsetzung der Leucocytenemigration aus dem Gefäßsystem und Herabsetzung der Phagocytose. Die Ausbildung eines Granulationsgewebes wird verhindert. Durch diese Unterdrückung der entzündlichen Abwehr sinkt das Fieber und die Blutsenkungsgeschwindigkeit kehrt zu normalen Werten zurück. Diese Tatsache beobachtete HENCH schon 1949 bei der von ihm erstmals behandelten chronischen Polyarthrit. MÖLLER betont jedoch, daß der rasche Wirkungseintritt bei rheumatisch-hyperergischen Krankheitsbildern sich nicht allein durch die beschriebenen Phänomene der antiphlogistischen Wirkung

erklären lassen. Er stellt der antiphlogistischen Wirkung der Glucocorticoide noch eine spezifisch antirheumatische beziehungsweise antiallergische Wirkung gegenüber. Auch die Entzündungserscheinungen auf allergischem Boden können durch Glucocorticoide trotz Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion und Freisetzung von Histamin unterdrückt werden. Einsprossen von neuen Gefäßen in entzündetes Gebiet kann völlig unterdrückt werden.

Während die allgemeine Glucocorticoidwirkung von Prednison 4-mal stärker als die von Cortisol ist, findet HOTOVY (1957) einen 10-fach stärkeren antiphlogistischen Effekt als den von Cortison.

An dieser Stelle soll noch auf die interessanten Beziehungen zwischen Entzündung, Hypophysennebennierenrindensystem, der Gruppe der Antiphlogistica und der pharmakodynamischen Corticosteroidtherapie eingegangen werden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß auch eine Anzahl anderer Antiphlogistica, vielleicht alle, auf dem Wege über das Hypophysennebennierensystem wirken. SELYE sieht das Wesen der Entzündung in einem lokalen Adaptationssyndrom als Reaktion des Körpers auf eine einwirkende Schädlichkeit. Die Überwindung dieser Entzündung, das heißt die Steuerung der lokalen Abwehr, liegt weitgehend in der Funktionsfähigkeit des adrenohypophysären Systems, indem das Ausmaß der Abwehr bestimmt wird durch die Ausschüttung der antiphlogistischen Glucocorticoide und der prophlogistischen Mineralocorticoide. Die Pharmakologie konnte nun nachweisen, daß auch die Gruppe der Antiphlogistica teils über die Nebennierenrinde wirkt, während einige andere rein peripher wirken. DOMENJOZ bezeichnet 1955 Chinin und Salicylate als an die Nebennierenrinde gebunden, während dies bei den Pyrazolen und dem Atophan nicht der Fall ist. Besonders interessant ist nun, daß auch die antiphlogistische Wirkung des Cortisons an ein

intaktes Nebennierenrindensystem gebunden ist. Adrenalektomie führt zur Abschwächung der Cortisonwirkung, obwohl das Cortison in viel höherer Dosierung gegeben wird, als der Körper produziert. So findet DOMENJOZ 1954 nach Gabe von 2 X 50 Einheiten Cortison eine Hemmung des Formalinödems der Ratte um 54%, nach Adrenalektomie beträgt die Hemmung nur noch 34%, nach Hypophysektomie beträgt sie sogar nur noch 6%. Die vorangehenden Ausführungen sollten zeigen, daß es ungerechtfertigt ist, Cortison und lokale Mesenchymhemmung in einfacher Abhängigkeit zu betrachten. Jede Bekämpfung einer unerwünschten mesenchymalen Abwehr mit Corticosteroiden stellt einen mehr oder weniger schweren Eingriff in die Funktionstüchtigkeit des Hypophysennebennierenrindensystems dar. So haben sich in rund 15 Jahren Cortisontherapie eine Reihe von Kontraindikationen herauskristallisiert, die zu eruieren eine wichtige Aufgabe vor Beginn jeder Cortisontherapie ist.

Corticosteroide sind kontraindiziert bei akuten bakteriellen Infekten, bei akuten Viruskrankheiten, bei Diabetes, Hypertonie und Neigung zu Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni. Corticosteroide verstärken mitunter eine bestehende Osteoporose. Bei längerer Anwendung kann sich ein CUSHING-Syndrom ausbilden. Die manchmal gewünschte Wirkung auf das Zentralnervensystem im Sinne einer leichten Euphorie kann sich bei Patienten mit psychiatrischer Anamnese ungünstig auswirken. Die Wundheilung wird durch Corticosteroide verzögert.

C) Anwendung der Corticosteroide in der Gesamtmedizin.

Wenn wir von der Substitutionstherapie bei mangelnder Nebennierenrindenfunktion absehen, wenden wir die Glucocorticoide heute unter Berücksichtigung der angeführten Wirkungen und der Kontraindikationen

hauptsächlich bei den großen Gruppen der rheumatischen Krankheiten, der allergischen Krankheiten, der Kollagenkrankheiten und der Blutkrankheiten an. Glucocorticoide werden ferner mit Erfolg eingesetzt bei einigen Neoplasien des myelo- und des lymphopoetischen Systems, bei ödembildenden Krankheiten sowie unter genauer Beachtung der Nebenwirkungen und gleichzeitiger Gabe von Antibiotika auch bei einigen Infektionskrankheiten.

D) Corticosteroide in der Augenheilkunde.

Die beschriebenen Wirkungen und Nebenwirkungen, der große Fortschritt und die Gefahren der Nebennierenrindenhormone gelten uneingeschränkt auch bei ihrer Anwendung am Auge, wenn es nicht möglich ist, das Medikament lokal zu applizieren. Dies ist bei einigen Augenkrankheiten der Fall. So hält LEHRINGER es für prinzipiell bedenklich, den Körper mit den sehr differenten Hormonen zu beschicken, um an einem gewichtsmäßig unwesentlichen Organ, wie das Auge es ist, einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Die Möglichkeit einer langsamen Reduktion der Dosis, Beachtung der Kontraindikationen und eine eventuelle Nachbehandlung mit ACTH, um eine Atrophie der Nebennierenrinde zu vermeiden, vermindern jedoch die Gefahren einer Therapie mit den ohnehin an Nebenwirkungen armen Cortisonderivaten auf ein Minimum. Eine Allgemeinbehandlung am Auge ist deshalb gerechtfertigt.

Auch die Corticoidtherapie am Auge beginnt gleich nach der Einführung der Hormone in die Therapie durch HENCH. Inzwischen hat sich die neue Medikamentengruppe einen festen Platz bei der Behandlung vieler Augenkrankheiten gesichert.

Das Hauptanwendungsgebiet der lokalen Glucocorticoid-

behandlung in der Augenheilkunde stellen Allergie und endogene Prozesse dar. Dagegen ist es bei allen exogenen Infektionen ohne gleichzeitigen Schutz durch Antibiotika streng kontraindiziert (NIEDERMEIER und WURSTER). Heute werden alle allergisch-entzündlichen Augenkrankheiten wie Konjunktivitis vernalis und allergica, endogene Skleritiden, Keratitiden und Uveitiden, tuberculo-toxische Entzündungen, die syphilitische Keratitis, sowie die Keratitis rosacea erfolgreich mit Glucocorticoiden behandelt. Während diese Erkrankungen mit lokaler Cortisonanwendung geheilt werden können, ist es bei den Erkrankungen der hinteren Augenabschnitte notwendig, allgemeine Cortisontherapie zu betreiben. HOLTERMANN rechnet zur Gruppe der Augenkrankheiten, die mit wechselndem Erfolg mit oralen Cortisongaben behandelt werden:

1. die sympathische Ophthalmie,
2. die Retinitis centralis serosa,
3. die Chorioiditis disseminata,
4. die Chorioretinitis iuxtapapillaris JENSEN.

Über gute Erfolge berichtet HOLTERMANN ferner bei der Cyclitis, die durch zellige Infiltration in den Glaskörper charakterisiert ist und schließlich bei den entzündlichen Affektionen des Sehnerven.

Zusammenfassende Arbeiten über Corticosteroide in der Augenheilkunde bringen HEYDENREICH, HOLTERMANN, LEHRINGER, NIEDERMEIER und WURSTER.

Auch am Auge nutzt man die mesenchymdämpfenden Eigenschaften der Glucocorticoide aus. HEYDENREICH findet bei Experimenten am Kaninchenauge eine Verzögerung der Epithelisation und der Regeneration der mesenchymalen Gewebe. HEYDENREICH betont, daß es besonders wichtig sei, die Corticosteroide so lange zu geben, wie die Erkrankung auch ohne Cortison gedauert hätte.

Bei vorzeitigem Absetzen schießt die entzündliche Reaktion sofort in die Höhe, die dem Stadium der

Krankheit entspricht. So gelingt es auch am Auge, die durch überschießende exsudative und proliferative Vorgänge bedingten Veränderungen zu vermeiden beziehungsweise zu vermindern. NIEDERMEIER vertritt die interessante Hypothese, daß die Cortisontherapie eventuell eine echte Substitution sei. Er stellt experimentell fest, daß entzündetes Gewebe Cortison abbaut. Er schneidet daraufhin die Frage an, ob bei pathologischen Vorgängen das Sinken eines eventuell immer vorhandenen Cortisonspiegels im Gewebe den Weg zu Destruktion und Alteration freigibt.

E) Bisherige Erfahrungen der Corticosteroidbehandlung bei Sehnervenentzündungen.

Während bei vielen Augenkrankheiten die Cortisontherapie sich heute einen festen Platz erobert hat, kann man dies für die Sehnervenentzündungen noch nicht uneingeschränkt sagen. Ein kurzer historischer Überblick über die bisherigen Erfolge und Mißerfolge soll zeigen, wie zwiespältig das Verhalten der Neuritis gegenüber den Corticosteroiden wie gegenüber jeder Therapie ist.

1951 beginnt im Rahmen der Prüfung einzelner Glucocorticoidpräparate am Auge auch die Therapie der Neuritis nervi optici mit dieser neuen Medikamentengruppe. Zunächst tauchen nur Einzelbeobachtungen auf.

AGATSTON beobachtet 1951 bei einer 51-jährigen Diabetikerin mit Sinusitis maxillaris die vollständige Reduktion eines Papillenödems nach intramuskulärer Gabe von Cortison. Die Patientin entwickelte jedoch in der Folgezeit eine Opticusatrophie. Bei einer 54-jährigen Patientin mit einer chronischen Arthritis entwickelte sich während der

Goldbehandlung eine Neuritis retrobulbaris, welche auf Cortisongabe in zwei Tagen völlig abheilte.

GORDON und Mitarbeiter berichten 1951 über 8 Fälle, die mit Cortison oder ACTH behandelt wurden. Nur ein Patient reagierte nicht auf die Behandlung. Die anderen sieben zeigten eine deutliche Besserung. Von besonderem Interesse war eine doppelseitige Sehnervenentzündung, welche seit 18 Monaten bestand und die auf ACTH-Gabe mit starker Besserung von Visus und Gesichtsfeld reagierte. Auch Rezidiv sprach gut auf ACTH an, nicht jedoch auf Cortison. Demgegenüber steht 1951 eine Mitteilung von LEOPOLD und Mitarbeitern, welche in 4 Fällen von Retrobulbärneuritiden keinerlei Besserung beobachteten, während 2 Fälle eine fragliche Besserung nach retrobulbären Injektionen aufwiesen. Einen fraglichen Nutzen stellen auch SCHEIE und Mitarbeiter fest.

WOODS trennt die Erfolge der allgemeinen und der örtlichen Anwendung. Bei allgemeiner Behandlung sieht er von 8 Fällen 6 X eine Besserung, bei örtlicher Anwendung zeigen von 4 Patienten 2 eine Besserung. APPELMANS und HEFFINCK berichten 1952 über gute Erfolge bei mehreren Fällen.

1953 berichten CALMETTES, DEODATI und Mitarbeiter über einen interessanten Fall, wo eine Patientin mit Neuritis retrobulbaris, bei der ein großes Zentralskotom besteht, keine Besserung nach Fokalsanierung und Penicilllingabe zeigt, jedoch nach drei Tagen Cortisongabe zu vollem Visus gelangt.

Besserungen werden in Einzelbeobachtungen 1953 auch mitgeteilt von GERAUD, HERTZBERG, SMITH, Mc REYNOLDS und Mitarbeitern, 1954 von TEUNS. Die bis jetzt mitgeteilten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Therapie mit Cortison

oder ACTH.

1954 teilt GORDON seine ersten Erfahrungen mit Hydrocortison mit. In 6 Fällen wird Hydrocortison allgemein oder Hydrocortisonacetat subconjunctival angewandt und es werden keine eindeutigen Besserungen gesehen. Bei einem der Mißerfolge bringt schließlich ACTH den gewünschten Erfolg. So begegnet uns bei diesen ersten Mitteilungen die gleiche Problematik, welche die Beurteilung der Therapie der Sehnervenerkrankungen im allgemeinen unsicher gestaltet. Einmal scheint die neue Medikamentengruppe erfolgreich zu sein, ein anderes Mal ist sie es nicht. So teilt GORDON 1951 bei der Cortisonprüfung in 8 Fällen sieben Erfolge mit, während er 1954 bei Hydrocortison in 6 Fällen Mißerfolge sieht. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß hier Zufälligkeiten eine Rolle spielen. Es dürfte wohl unmöglich sein, daß Hydrocortison soviel weniger wirksam ist als Cortison oder ACTH.

So ist es zur Objektivierung einer Wirkung der Corticosteroide bei den Sehnervenentzündungen notwendig, die Cortisontherapie mit der früher üblichen Therapie zu vergleichen.

Diesen Vergleich stellen zuerst KAZDAN und KENNEDY an je 11 Patienten an, deren eine Gruppe mit Corticotropin, die andere mit Typhusvaccine als unspezifischer Reiztherapie behandelt wurden. Die Autoren kommen zu der Überzeugung, daß keine der beiden Therapieformen der anderen überlegen sei. Demgegenüber steht -wenn auch als Einzelbeobachtung- die Mitteilung von LEWIS, welcher eine akute Neuritis erfolglos mit Fokalsanierung und Typhus H Antigen behandelte, jedoch nach Corticotropin und Cortisongabe eine allmähliche Besserung sah.

1956 betont GORDON wie schon früher die Überlegenheit von ACTH diesmal über die inzwischen synthe-

tisierten Glucocorticoidwirkstoffe Prednison und Prednisolon.

Im gleichen Jahr berichten RENARD und GARRIGUE über gute Erfolge bei 3 Fällen von Opticusneuritiden mit allgemeiner Deltacortisonbehandlung. Sie betonen besonders den entquellenden Effekt auf das Sehnervengewebe.

Die erste Arbeit mit größerem Patientenmaterial von C.W. RUCKER erscheint ebenfalls 1956 unter dem Titel "Optic Neuritis of unknown Etiology". Auch RUCKER kommt zu der Überzeugung, daß die Corticosteroidtherapie keinen grundlegenden Fortschritt bringt, betont jedoch darüber hinaus, daß auch die bisher angewandten Mittel objektiver Prüfung schwer zugänglich sind. RUCKER bezweifelt die überzeugende Wirksamkeit jeglicher Therapie bei der Neuritis. Auf die Ergebnisse von RUCKER soll in der Diskussion im Zusammenhang mit den eigenen Ergebnissen noch näher eingegangen werden.

1957 berichtet MOLLICA über 26 Fälle von Neuritis bei Nebenhöhlenentzündungen, welche er mit Antibiotika und Cortison erfolglos behandelte, jedoch nach Siebbeinausräumung und transethmoidaler Keilbeineröffnung 18 Mal rasche Besserung sah.

1958 veröffentlichen HIZIKATA und Mitarbeiter Behandlungserfolge bei 32 Fällen einer milden chronischen axialen Opticusneuritis, die gut auf retrobulbäre Cortisoninjektionen ansprechen. Es handelte sich um ätiologisch unklare Fälle.

Unterschiedliche Wirkungen der Corticosteroide bei Einzelformen der Neuritis finden erstmalig TAKAGI und Mitarbeiter. 27 Fälle werden intravenös mit ACTH behandelt. Die besten Resultate sehen

die Autoren bei der Papillitis, gute Ergebnisse finden sie bei der Neuritis retrobulbaris, während die Erfolge bei den chronischen Retrobulbärneuritiden weniger gut sind.

1959 teilt wiederum GORDON eine Einzelbeobachtung mit, welche stark für die gute symptomatische Wirksamkeit der Corticosteroide spricht. Eine Patientin mit Retrobulbärneuritis, deren Visus auf Handbewegungen abgesunken war, reagierte innerhalb 48 Stunden auf Dexamethason. Nach 14 Tagen, als der Visus normal geworden war, wurde auf Verlangen der Patientin die Behandlung abgebrochen, und es trat eine sehr schnelle Visusverschlechterung auf 20/50 ein. Auf erneute Dexamethasongabe besserte sich der Visus wiederum, diesmal dauerhaft.

1957 erscheint die erste deutsche Mitteilung von NEUBAUER. Er beobachtete einen Fall, wo bei einer 19-jährigen Patientin mit schwerer Neuromyelitis optica durch Behandlung mit Cortisonstößen ein beiderseits totaler Gesichtsfeldverfall schubweise gebessert werden konnte. Die Besserungen fielen mit den Cortisonstößen zusammen. Die Beobachtung führte dazu, daß in der Marburger Universitäts-Augenklinik mit der Corticoidtherapie bei entzündlichen Sehnervenerkrankungen begonnen wurde.

Gleichzeitig führte der überraschende Erfolg die Nervenklinik dazu, bei vielen akuten und chronischen Entmarkungskrankheiten Corticosteroide einzusetzen. Es soll deshalb ein kurzer Überblick über die Wirksamkeit der Corticoide bei multipler Sklerose in unsere Betrachtungen über die Behandlung der Neuritis nervi optici mit Corticosteroiden eingeschoben werden.

Die Mitteilungen über Erfolge der Corticosteroidbehandlung bei multipler Sklerose sind ähnlich widerspruchsvoll wie die der Brauchbarkeit des Cortisons bei

Sehnervenentzündungen. Über günstige Erfahrungen berichten ALEXANDER, VOG und LAUX. Dagegen halten GLASER, MERRIT, SPIRA und EINHORN die Corticosteroide für kein brauchbares Behandlungsmittel bei der multiplen Sklerose. PLOOG und Mitarbeiter berichten 1959 über Erfahrungen an 30 Patienten. 50% der Fälle zeigten eine Besserung der Augensymptome. Bei bereits bestehender Opticusatrophie wurde keine Besserung beobachtet.

1963 berichtet OTTO über 44 Patienten mit multipler Sklerose, die mit Prednisolon oder Methylprednisolon behandelt wurden. Während frische Schübe außerordentlich günstig reagierten, zeigten sich bei 58 katamnestisch erfaßten Fällen von multipler Sklerose, die vor $\frac{1}{2}$ bis $4\frac{1}{2}$ Jahren mit Corticosteroiden behandelt wurden, wesentlich ungünstigere Ergebnisse. OTTO kommt somit zum Eindruck der Unbeeinflussbarkeit des allgemeinen Krankheitsablaufes. Eine Langzeitbesserung konnte nicht nachgewiesen werden. OTTO betont jedoch, daß die perorale Gabe von Glucocorticoiden ein gutes Symptomatikum bei der multiplen Sklerose darstellt.

Über grundsätzliche Fragen der Brauchbarkeit des Cortisons bei der multiplen Sklerose berichten 1959 E. und H. PETTE und BAUER. Die Autoren berichten über die experimentelle Erzeugung des ARTHUS-Phänomens beim Kaninchen und fanden nur in den ersten Tagen nach Gabe des Allergens (Albumin) einen Schutz durch Cortison. Vom 4. Tag an waren auch hohe Dosen wirkungslos. Hieraus folgern PETTE und Mitarbeiter, daß die Cortisontherapie bei der akuten multiplen Sklerose immer zu spät einsetzt, um eine antiallergische Wirksamkeit entfalten zu können. Diesem Hinweis darf man wohl entnehmen, daß es auch bei der Neuritis nervi optici darauf ankommt, möglichst frühzeitig mit der Therapie zu beginnen.

Auch an der Marburger Universitäts-Augenklinik wird besonderer Wert auf den frühen Behandlungsbeginn gelegt. Dies betonen 1959 NEUBAUER und KARGES. Sie berichten über 12 Kranke mit Sehnervenentzündungen, die in der Marburger Augenklinik stationär behandelt wurden. Es handelt sich um monosymptomatische akute Encephalomyelitiden, die eine Anfangsdosis von täglich 30 mg Prednisolon bekamen. Unter ständiger Kontrolle des klinischen Verlaufs, vor allem des Gesichtsfeldbefundes, kann die Dosis allmählich reduziert werden. NEUBAUER und KARGES führen die Wirksamkeit der Corticosteroide auf die Entquellung des septalen Gewebes zurück. Hierdurch werden Druckschäden der Sehnervenfasern vermieden. Der Heilverlauf wird deutlich beschleunigt und die Defektheilungen werden vermindert.

1960 berichtet NEUBAUER auf der Tagung der Medizinisch-Wissenschaftlichen Gesellschaft für Augenheilkunde in Jena in Erweiterung der Veröffentlichung von 1959 über nunmehr 32 Fälle, die gut auf eine Cortisontherapie ansprachen. Es wird besonders die Verkürzung der Behandlungsdauer betont, welche bei den mit Cortison behandelten Fällen 21 Tage, bei den früher mit Vitaminen, Pyrifor, Gefäßerweiterung und Nasentamponaden behandelten Fällen 44 Tage betrug.

Auch in den Jahren 1959 bis 1964 erscheinen noch Einzelbeobachtungen beziehungsweise Beobachtungen mehrerer Fälle von Sehnervenentzündungen, die mit wechselndem Erfolg mit verschiedenen Corticosteroidpräparaten behandelt werden (MORALES, RAGNETTI, WAYOFF und Mitarbeiter, AUDOEINEIX, OHASHI und Mitarbeiter, PHALKE und Mitarbeiter, SHARMA, KULSHRESTA und NATH, APPELMANS und Mitarbeiter, SBORDONE).

1961 teilen GILES und ISAACSON in einer Arbeit ihre Erfahrungen an 80 Patienten mit, die teils mit

Corticosteroiden, teils mit Typhusvaccine und Gefäß-erweiterung behandelt wurden. Der Erfolg war bei beiden Gruppen annähernd gleich.

1964 berichtet OKSALA über 106 Fälle von akuter Fasciculitis optica. Er diagnostiziert nur in 12,3% der Fälle eine multiple Sklerose. 75% sind ätiologisch unklar. Durch die Corticosteroidbehandlung können nach Ansicht des Verfassers die Behandlungsergebnisse nicht verbessert werden. OKSALA ist mit RUCKER der Ansicht, daß der Nutzen eines jeden Medikamentes bei der Neuritis fraglich ist. Die Gefahr einer bleibenden Sehverschlechterung rechtfertigt jedoch nach seiner Meinung die Anwendung aller Medikamente, von denen man theoretisch annehmen darf, daß sie zu einer Verbesserung der Visusendresultate führen.

Ähnliche Ansichten vertritt DODEN, der 1962 auf der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft über Behandlungsergebnisse bei 153 Patienten mit Sehnervenentzündungen berichtet, die teils mit, teils ohne Cortison behandelt wurden.

Auf die vergleichenden Arbeiten von DODEN, GILES und ISAACSON, NEUBAUER, OKSALA und RUCKER soll in der Diskussion im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen noch näher eingegangen werden.

Der kurze Überblick zeigt die Problematik der Cortisontherapie bei der Neuritis nervi optici. An Hand des Marburger Patientenmaterials soll versucht werden, zu einer weiteren Klärung der Wirksamkeit der Corticosteroide bei den Sehnervenentzündungen zu gelangen.

IV. Eigene Untersuchungen.

=====

A) Auswertung der während der Jahre 1943 - 1964 in der Marburger Augenklinik behandelten Sehnervenentzündungen.

1. Allgemeine Angaben.

Es wurden die Krankengeschichten der Patienten mit Sehnervenentzündungen ausgewertet, bei denen man durch die Führung der Krankenblätter durch genaue Aufzeichnungen von Visus- und Gesichtsfeldverlauf und der Art der Therapie einen Einblick in den Verlauf des Krankheitsgeschehens gewinnen konnte. Krankengeschichten, die nicht im Abstand von wenigen Tagen Visus- und Gesichtsfeldkontrollen angeben, wurden nicht verwendet. Desgleichen wurden alle Erkrankungen nicht mit ausgewertet, bei denen die Ätiologie der Erkrankung Zweifel an einer wirklichen Sehnervenentzündung entstehen ließen. In dieses Gebiet fallen die sogenannten Intoxikationsneuritiden, die vaskulären Störungen mit der Symptomatik einer Neuritis retrobulbaris, ferner Tumoren und hereditäre Erkrankungen des Nervus opticus, welche auch eine Neuritissymptomatik zeigen können.

Schließlich wurde auch eine Gruppe von Opticusaffektionen, welche bei Heimkehrern aus dem 2. Weltkrieg in der Marburger Augenklinik recht oft beobachtet wurden, nicht mit ausgewertet, da die Patienten meist eine Opticusatrophie hatten, andererseits der Verlauf mit den nach 1945 zur Verfügung stehenden Mitteln nur unvollständig kontrolliert werden konnte. Außerdem konnte ein Teil der Kranken nicht optimal behandelt werden, da die Patienten wegen bedrohlicher Leiden oft in anderen Kliniken während des Sehnervenprozesses behandelt werden mußten.

So verblieben 74 Patienten, bei denen der Verlauf des Prozesses durch sorgfältige Registrierung verfolgt werden konnte und die deshalb exakte Aussagen über die Wirksamkeit der Therapie, soweit das bei der Neuritis nervi optici überhaupt möglich ist, zulassen.

Aufgabe der Arbeit ist es, festzustellen, ob und inwieweit die Corticosteroidtherapie einen Fortschritt gegenüber früheren Behandlungsmethoden darstellt. Zu diesem Zweck wurden die 74 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. 34 der Patienten wurden ohne Cortison, 40 der Kranken mit Corticosteroiden behandelt. Um zu zeigen, daß das Krankenmaterial nicht in allen Punkten homogen sein kann und gleichzeitig den Grad der Homogenität schnell erfassen zu können, sind hinter jeder Zahlen- beziehungsweise Prozentangabe in Klammern die Anteile der beiden Gruppen an diesen Zahlen angegeben. Die erste Zahl hinter der Klammer bezieht sich jeweils auf die Cortisongruppe, die zweite Zahl auf die Gruppe, welche nicht mit Corticosteroiden behandelt wurde.

Es handelt sich ausschließlich um Fälle von Neuritis retrobulbaris oder Neuritis intraocularis beziehungsweise um Retrobulbärneuritiden mit Papillenbeteiligung. Retrobulbärneuritiden fanden sich in 47 (27;20) Fällen. In 31 (16;15) Fällen wurde eine Neuritis nervi optici mit Papillenbeteiligung diagnostiziert. Eine Neuritis retrobulbaris begann mit einer Perineuritis. Es handelte sich um einen Fall rhinogener Genese.

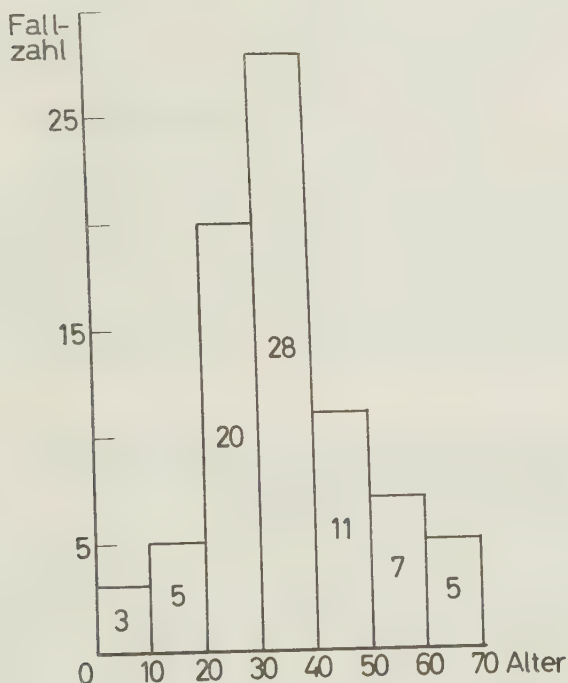
23 (12;11) der Kranken sind Männer, 51 (28;23) sind Frauen. Das Verhältnis der Frauen zu den Männern beträgt 2,2:1 (2,3:1;2,1:1). Dieses Überwiegen des weiblichen Geschlechts steht im Gegensatz zu den meisten Statistiken und theoretischen Erörterungen über die Geschlechtsverteilung der multiplen Sklerose. Viele Autoren betonen, daß bei der multiplen Sklerose kein Geschlecht bevorzugt befallen ist. Eine Erklärung für diese Diskrepanz kann nicht gegeben werden.

Bei der Altersverteilung findet sich ein deutlicher Gipfel für das dritte und vierte Lebensjahrzehnt. 62 % der Kranken erkrankten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Nur drei Patienten sind Kinder zwischen 5 und 10 Jahren. 5 Kranke waren bei Ausbruch der Krankheit über 60 Jahre alt. Das Durchschnittsalter liegt bei 35 Jahren (33;38). Der jüngste Patient ist 8 (8;20) Jahre, der älteste ist 68 (62;68) Jahre alt. In der Abbildung 1 ist die Altersverteilung des Patientengutes dargestellt.

Bei 5 (4;1) der Kranken trat ein Rezidiv auf. Zur Auswertung kommen somit 79 Fälle. Von den 79 Fällen war 41 Mal das rechte Auge (22;19), 31 Mal das linke Auge (19;12) befallen. In 7 (3;4) Fällen waren beide Augen gleichzeitig befallen. Somit waren in 51,9 % der Fälle (50 %;54,3 %) das rechte Auge, in 39,3 % der Fälle (43,2 %;34,3 %) das linke Auge, in 8,8 % der Fälle (6,8 %;11,4 %) beide Augen gleichzeitig befallen. Eine gesetzmäßige Bevorzugung des rechten Auges darf aus diesen Zahlenbefunden nicht abgeleitet werden. Von den 5 Rezidiven erkrankte bei 3 Fällen in einem Abstand von einem Monat bis zu einem Jahr das gleiche Auge. Bei den 2 restlichen Rezidiven erkrankte nach einem halben beziehungsweise einem ganzen Jahr das bis dahin noch nicht erkrankte Auge. Unter Berücksichtigung der 5 Rezidive und der 7 gleichzeitig doppelseitigen Erkrankungen handelt es sich bei den 74 Patienten um 86 erkrankte Augen. Bei den 7 gleichzeitig doppelseitigen Erkrankungen waren jedoch in 3 Fällen auf einem Auge nur sehr schwache Visusverschlechterungen festzustellen (5/5 p oder 5/7). Deshalb werden beim Vergleich der beiden Gruppen nur 4 der beidseits Erkrankten doppelt gezählt. Zur Auswertung kamen somit 83 erkrankte Augen. Von diesen entfallen 45 auf die Cortisongruppe, 38 auf die Vergleichsgruppe.

Zwischen dem Auftreten der Initialsymptome (Kopfschmerz,

Augenschmerzen, Bulbusdruckschmerz) bis zur Konsultation des Arztes verging meist eine gewisse Zeit. Nur etwa die Hälfte der Patienten gab derartige Symptome an. Ein Durchschnittswert soll deshalb nur der Vollständigkeit halber angeführt werden und ist von untergeordneter Bedeutung. Er liegt bei 15 (18;14) Tagen.



Altersverteilung.

(74 Patienten, 5 Recidive = 79 Fälle.)

Abb. 1: Altersverteilung bei den mit und ohne Corticosteroiden behandelten Sehnerventzündungen. (74 Patienten, 5 Rezidive = 79 Fälle).

Wichtiger und in allen Fällen dokumentiert ist das Auftreten der Sehverschlechterung vor dem Behandlungsbeginn. Bei der Errechnung des Mittelwertes wurden Fälle, die auf Grund früher durchgemachter Sehnervenentzündungen eine bleibende Visusverschlechterung hatten, nicht berücksichtigt. Der Durchschnittswert der Sehverschlechterung vor dem Behandlungsbeginn liegt bei 9 (8;10) Tagen. Der kürzeste Zeitraum betrug einen Tag, der längste etwa 35 Tage. Selbstverständlich können diese subjektiven Angaben nicht ganz exakt sein, da oft eine einseitige Sehverschlechterung von vielen Patienten nicht bemerkt wird. Immerhin zeigt der Durchschnittswert von 9 Tagen, daß die Patienten meist erst eine gute Woche warten, ehe sie mit ihren Beschwerden den Arzt aufsuchen. So kann auch die Frage, ob die Sehstörung plötzlich oder allmählich aufgetreten sei, von den Patienten im allgemeinen nicht angegeben werden. Beim zufälligen Zukneifen des gesunden Auges wird die Sehstörung oft von den Patienten erstmalig bemerkt.

2. Angaben zur Ätiologie der zur Auswertung kommenden Sehnervenentzündungen.

a. Anamnestische Angaben.

Nur in etwa der Hälfte der Fälle gibt die Anamnese einen Hinweis auf ein Grundleiden, welches für den Sehnervenprozeß verantwortlich sein könnte.

9 (4;5) Patienten berichten, bereits früher vorübergehende Sehverschlechterungen gehabt zu haben, ohne jedoch einen Arzt aufgesucht zu haben.

3 (0;3) Patienten hatten in früherer Zeit vorübergehend Doppelbilder.

Von flüchtigen Sensibilitäts- oder Motilitätsstörungen, besonders von Parästhesien in früherer Zeit, berichten 11 (6;5) Patienten. 4 Kranke (1;3) litten an häufigen Halsentzündungen, 3 Patienten (3;0) an häufigen Tonsillitiden.

In der Cortisongruppe hatten 2 kranke Kinder einige Wochen vor Ausbruch des Sehnervenprozesses Masern,

ein Kind Mumps überstanden.

Bei einer Patientin der Cortisongruppe bestand seit etwa 5 Jahren eine Inkontinentia urinae.

Über seit längerer Zeit bestehende rheumatische Beschwerden klagten 7 (2;5) Patienten.

3 Kranke der Vergleichsgruppe hatten früher eine Nierenbeckenentzündung durchgemacht. Ein Patient der gleichen Gruppe berichtete über eine im Anschluß an eine Siebbeineiterung durchgeführte Nebenhöhlenoperation.

b. Befunde der einzelnen Kliniken.

Alle Patienten wurden in der Medizinischen- beziehungsweise der Medizinischen Poliklinik, in der Neurologisch-Psychiatrischen Klinik, der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und der Zahnklinik der Universität Marburg durchuntersucht. Bei einigen Fällen wurden auch die Frauenklinik und die Chirurgische Klinik zur Klärung der Ätiologie herangezogen.

Bei 7 (5;2) Patienten waren schon bei früherer neurologischer Untersuchung Zeichen eines Entmarkungsprozesses festgestellt worden. Zur Zeit des Sehnervenprozesses wiesen 22 (11;11) Patienten neurologische Symptome auf, die an einen Entmarkungsprozess denken ließen. In einem dieser Fälle bestand eine schwere Neuromyelitis optica.

Von der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik wurde in 20 (10;10) Fällen eine chronische Tonsillitis, in 8 (2;6) Fällen ein Nebenhöhlenprozeß diagnostiziert. In einem Fall der Cortisongruppe trat der Sehnervenprozeß im Anschluß an eine Nebenhöhlenoperation auf.

Bei der Untersuchung der Zahnklinik wurden in 39 (19;20) Fällen devitale oder beherdete Zähne gefunden. In einem Fall wurde ein chronischer Prostataprozeß als fokusverdächtig angesehen.

3 (2;1) Patienten zeigten Zeichen einer früher durchgemachten Tuberkulose. Bei 2 Fällen der Vergleichsgruppe fand man positive serologische Luesreaktionen, weitere 2 Fälle dieser Gruppe wiesen Zeichen einer Dystrophie auf. Schließlich wurde bei einem Patienten der Vergleichsgruppe durch Resektion die Diagnose einer Arteriitis temporalis wahrscheinlich gemacht.

Anamnestic Angaben und Befunde der einzelnen Kliniken führten in 20 Fällen (10;10) zur sicheren Diagnostizierung eines Entmarkungsprozesses. Das sind 27 % des Patientenmaterials. Dazu kommen 17 (11;6) Fälle oder 22,9 %, in denen der Verdacht geäußert wird, es handele sich um eine Encephalomyelitis disseminata oder eine beginnende multiple Sklerose. Insgesamt weisen somit 49,9 % in die Richtung eines Entmarkungsprozesses, also rund die Hälfte des Patientenmaterials.

Die andere Hälfte zeigt außer dem Sehnervenprozeß keine anderen Symptome, die die Diagnose Encephalomyelitis rechtfertigt. Sicher ist jedoch auch hier ein Teil als monosymptomatische Encephalomyelitis disseminata beziehungsweise als beginnende multiple Sklerose aufzufassen.

In 26 (11;15) Fällen wurde der Verdacht geäußert, daß ein Fokus ätiologisch für die Neuritis nervi optici verantwortlich sei. Über den ätiologischen Wert und die Problematik der Fokalgenese wurde berichtet (S. 5-9; S. 20). Eine eindeutig rhinogene Genese wurde in 2 Fällen der Cortisongruppe angenommen.

2 Fälle der Vergleichsgruppe können eventuellluetisch bedingt sein.

In der Cortisongruppe sind 3 Fälle als parainfektiose Encephalomyelitiden aufzufassen. 2 traten nach Masern auf, ein Fall nach Mumps.

4 Fälle weisen neben der Sehnervenentzündung keine anamnestic Angaben auf. Bei diesen

Patienten kann die Ätiologie nicht nur nicht geklärt, sondern auch nicht vermutet werden.

3. Ophthalmologische Aufnahmebefunde.

Die uns interessierenden Untersuchungen in der Augenklinik erstrecken sich auf die subjektiven Angaben über die Sehkraft und auf die objektiven Befunde des Gesichtsfeldes, des Augenhintergrundes und der Pupillenreaktionen.

a. Visus.

Die Visusprüfungen ergaben das in der Tabelle 1 dargestellte Ergebnis.

<u>Visus.</u>	<u>Fallzahl.</u>	
	Gesamt	mit Cortison ohne Cortison
Amaurose	3	2 1
Lichtschein	9	5 4
Hdbwgg.	7	5 2
Fgz.	17	12 5
1-4/50	9	5 4
5/50	8	7 1
5/35	9	3 6
5/25	3	0 3
5/20	4	1 3
5/15	4	1 3
5/10	7	2 5
5/7	3	2 1

Tabelle 1: Übersicht über den Aufnahmevisus der mit und ohne Corticosteroiden behandelten Sehnervenentzündungen. 83 erkrankte Augen (45;38).

b. Gesichtsfeld.

Ursprünglich war bei der Auswertung geplant worden,

den Verlauf der Rückbildung der Gesichtsfeldbefunde in den Mittelpunkt der Beurteilung des Vergleichs der mit und ohne Corticosteroide behandelten Sehnerventzündungen zu stellen. Dies mußte jedoch unterlassen werden, da einmal nur die Cortisongruppe und ein Teil der Vergleichsgruppe mit dem sehr genauen Perimeter von GOLDMANN geprüft wurde, zum anderen die Ergebnisse der Gesichtsfeldprüfungen von Untersucher zu Untersucher bezogen auf die Größe der Ausfälle doch immer um mehrere Grade schwankte. Prüfung auf Farben wurde bis 1950 sehr oft vorgenommen, später immer seltener. Heute wird die Prüfung fraglicher zentraler Ausfälle in manchen Fällen sehr genau mit dem Gerät nach HAITZ geprüft. Einige fragliche Ausfälle der Vergleichsgruppe wurden am BJERRUM-Schirm geprüft.

Im folgenden sollen kurz die Gesichtsfeldaufnahmebefunde der beiden Gruppen angegeben werden. In 9 (5;4) Fällen konnte bei der Aufnahme kein Gesichtsfeld bestimmt werden, da praktisch Amaurose bestand. Die größte Anzahl der Fälle zeigte bei der Aufnahme große absolute Zentralskotome für die größten Lichtmarken. Insgesamt waren es 29 (18;11) Fälle. Bei einer Reihe von Fällen waren nur mehr oder weniger große relative Zentralskotome für die Marken $3/2$ bis $2/1$ zu finden. Es waren bei der Cortisongruppe 9 Fälle, in der Vergleichsgruppe 15, also insgesamt 24 Fälle. Bei 8 (6;2) Patienten war das Gesichtsfeld bei der Aufnahme bis auf eine temporale Insel verfallen. Ein Fall der Cortisongruppe zeigte eine nasale Restinsel. Die übrigen Fälle zeigten nicht so typische Gesichtsfelddefekte.

In der Cortisongruppe hatten 3 Patienten eine starke Vergrößerung des blinden Fleckes bis ans Zentrum heran, ohne jedoch das Zentrum einzunehmen. In einem Fall war ein großes Zentralskotom mit einem Sektoren-

ausfall temporal unten verbunden. Ein Fall zeigte einen Quadrantenausfall nasal unten und einen Sektorenausfall nasal oben, ein anderer Fall einen Sektorenausfall temporal unten und einen Quadrantenausfall nasal unten.

In der nicht mit Corticoiden behandelten Gruppe bestand in 2 Fällen eine konzentrische Einengung, die von nasal auch das Zentrum mit einbezog, einmal bestand ein absolutes Zentralskotom mit einer Einengung von nasal oben bis ans Zentrum. 2 Kranke zeigten auch im Beginn der Erkrankung nur relative Parazentralskotome für Marken von 2/2 und 2/3. Ein Patient hatte keinen Ausfall für weiße Marken, jedoch bestanden größere Farbskotome.

c. Befunde am Augenhintergrund.

Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes fanden sich in 36 (17;19) Fällen frische Veränderungen an der Papille im Sinne von ödematöser Quellung, Rötung und Hyperämie, vereinzelt auch streifenförmigen Blutungen. 22 (10;12) Fälle zeigten eine Papillenprominenz von 1/2 bis 4 Dioptrien. Bei 29 (15;14) Patienten konnten keine entzündlichen Erscheinungen an der Papille festgestellt werden.

Abblassungserscheinungen an der Papille als Ausdruck früher durchgemachter Sehnervenentzündungen zeigten 14 (9;5) Patienten.

d. Prüfung der Pupillenreaktionen.

Angaben über das Pupillarverhalten liegen bei 43 (31;12) Kranken vor. Eine amaurotische Pupillenstarre wurde in 7 (4;3) Fällen gefunden, eine amblyopische Pupillenreaktion wurde in 36 (27;9) Fällen nachgewiesen. Immerhin bestätigt das Verhältnis von 27:9 der mit Corticoiden behandelten Kranken

gegenüber der Vergleichsgruppe den ursprünglich schlechteren Ausgangsvisus der Cortisongruppe. KYRIELEIS legte besonderen Wert auf das Pupillarverhalten der an Neuritis nervi optici Erkrankten. Aus diesem Grunde wurden die von DODEN beschriebenen häufigen Netzhautveneneinscheidungen im Marburger Patientenmaterial nur sehr selten beobachtet, da pupillenerweiternde Mittel nicht gegeben wurden.

B) Behandlung der während der Jahre 1943-1964 stationär beobachteten Sehnerventzündungen.

Bei den 38 ohne Cortison behandelten Fällen wurden eine Reihe von symptomatischen Mitteln eingesetzt, über deren Wert im allgemeinen Teil gesprochen wurde. An der Marburger Augenklinik wurden alle Patienten mit Bettruhe behandelt. Auch eine Lochbrille bekam jeder Patient. So gut wie alle Patienten wurden darüberhinaus mit Vitamin B Komplex Präparaten und mit lokaler Wärme, sei es als Kurzwellenbestrahlung oder als Kopflichtbäder behandelt. Zusätzlich zum Vitamin B Komplex bekamen 14 Patienten das roborende Vitamin C.

Für besonders nützlich hielt KYRIELEIS die reflektorisch durchblutungsfördernden Wirkungen von Nasentamponaden mit Kokain- Adrenalin. 18 Patienten wurden mit diesen Nasentamponaden behandelt. Antiphlogistisch wurden 16 Patienten behandelt. 9 Patienten bekamen Aspirin, in 7 Fällen wurde Irgapyrin verordnet. Zusätzlich zu diesen Medikamenten bekamen 9 Patienten intravenöse Calciuminjektionen. 8 besonders hartnäckige Fälle wurden mit Pyriferyberstößen behandelt.

Teilweise wurden diese Behandlungsmethoden auch bei den 45 mit Corticosteroiden behandelten Fällen zusätzlich angewandt. So bekamen 28 Patienten dieser Gruppe Vitamin B Komplex, 16 Patienten Vitamin C. In 5 Fällen

wurde Irgapyrin verordnet, Nasentamponaden bekamen 7 Patienten, 2 Mal wurde das gefäßerweiternde Cosalidon gegeben. Auch die Cortisongruppe wurde mit Bettruhe behandelt. 28 der 40 Patienten bekamen eine Lochbrille während der stationären Behandlungszeit. Bei gleichzeitig bestehender bakterieller Infektion wurden zusätzlich Antibiotika verordnet. Sie waren in 8 Fällen notwendig.

C) Anwendung der Corticosteroide bei den in der Marburger Augenklinik behandelten Sehnervenentzündungen.

Im folgenden wird über 40 Patienten berichtet, die in den Jahren 1956-1964 mit Corticoiden behandelt wurden. Den Ausgangspunkt bildete eine junge Patientin mit einer schweren Neuromyelitis optica.

NEUBAUER und PLOOG erörtern bei diesem Fall die Frage einer hochdosierten Cortisonbehandlung, die dann zu einem überraschenden Erfolg führte. Seitdem wurden 40 Patienten stationär mit Corticoiden behandelt. Wichtig ist die Beachtung der Kontraindikationen. Sind solche nicht vorhanden, kommt es aus früher beschriebenen Erwägungen darauf an, möglichst frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen.

Die Behandlung wurde an der Marburger Augenklinik vorwiegend mit Prednisolonpräparaten durchgeführt. Am häufigsten wurde das Prednisolonpräparat Deltacortril der Firma PFIZER verwendet. In 7 Fällen wurde das Triamcinolonpräparat Delphicort eingesetzt (LEDERLE). Fluorierte Corticosteroide gelten als allgemein ärmer an Nebenwirkungen. Deshalb wurde Delphicort besonders bei den parainfektösen Encephalomyelitiden von Kindern eingesetzt. Selten wurde Hostacortin "H" (HOECHST), Decortin "H" (MERCK), Ultracortenol (CIBA) und das Dexamethasonpräparat Millicorten (CIBA) verwendet. Der angeführte Fall

der schweren Neuromyelitis optica wurde mit Cortison behandelt. ACTH wurde einige Tage intramuskulär in fallenden Dosen verabreicht, wenn die Gesamtdosis Prednisolon 900-1000 mg und mehr betrug, um einer drohenden Nebennierenrindenatrophie vorzubeugen. Das war bei 6 Patienten der Fall. Die Prednisolondosierung begann meist hoch. Oft wurde mit einer Tagesdosis von 30 mg begonnen, welche der Visus- und Gesichtsfeldbesserung entsprechend stufenweise um jeweils 5 mg abgebaut wurde. Nach Normalisierung aller Befunde wurde eine Erhaltungsdosis von 5 mg in den meisten Fällen noch über eine Zeit von 1-2 Wochen weitergegeben. So beträgt die durchschnittliche Prednisolongabe 32 Tage. Da die durchschnittliche Dauer vom Therapiebeginn bis zur Visusnormalisierung 23 Tage beträgt, ergibt sich als durchschnittliche Nachbehandlungszeit eine Spanne von 10 Tagen.

Bei dem schweren Fall der Neuromyelitis optica wurden in einem Zeitraum von 110 Tagen unterbrochen durch einige mehrtägige Pausen, die mit ACTH überbrückt wurden, 6950 mg Cortison verabreicht. Auch in diesem Fall traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. Die niedrigste Dosis bei einem Kind betrug 82 mg Delphicort in 16 Tagen. Die Durchschnittsdosis betrug etwa 545 mg Prednisolon.

An der Marburger Augenklinik wurden die Glucocorticoide ausschließlich peroral verabreicht, da man der Ansicht ist, daß die retrobulbäre oder sogar die intralumbale Verabreichung zu vermeiden ist und keine besseren Erfolgsaussichten bietet. Auf die unterschiedlichen Applikationsarten und ihre Vor- und Nachteile, wie sie in der Literatur teilweise beschrieben werden, wird in der Diskussion noch näher eingegangen.

D) Vergleich der Resultate bei den in der
Marburger Augenklinik mit und ohne Cortico-
iden behandelten Sehnervenentzündungen.

Eine statistische Auswertung ist wegen der geringen Fallzahlen nicht möglich. RUCKER hat 1956 als entscheidendes Kriterium die resultierende Sehschärfe benutzt, um vergleichend den Nutzen der Glucocorticoide gegenüber einer Vergleichsgruppe zu demonstrieren. Analog diesem Vorgehen soll auch bei der Beurteilung der Behandlungserfolge am Marburger Patientenmaterial vorgegangen werden. Auf die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse gegenüber denen von RUCKER, DODEN und OKSALA wird in der Diskussion eingegangen.

1. Endvisus der mit und ohne Corticosteroide
behandelten Sehnervenentzündungen.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen Ausgangs- und Endvisus der mit und ohne Corticoiden behandelten Sehnervenentzündungen. Man sieht, daß in der Cortisongruppe wesentlich mehr Fälle zu vollem Visus von 5/5 bis 5/4 gelangen. Insgesamt wenige Fälle finden sich im Mittelfeld der Visusskala von 5/7 bis 5/20. Von Interesse ist außerdem, daß nur ein Fall der Cortisongruppe einen Endvisus von 5/35 hatte, während die Vergleichsgruppe 6 Fälle zeigt, bei denen der Endvisus 5/25 und schlechter ist. Man sieht außerdem, wie schon beschrieben, daß in der Cortisongruppe wesentlich mehr Fälle einen schlechten Ausgangsvisus von 5/50 bis Amaurose haben.

Da 45 Cortisonfälle der 83 ausgewerteten Augen einer Vergleichsgruppe von 38 ohne Corticoide behandelten Augen gegenüberstehen, zeigt die Abbildung 4 noch einmal vergleichend die prozentuale Verteilung der Visusendresultate in der Form, wie es RUCKER erst-

malig 1956 veröffentlichte.

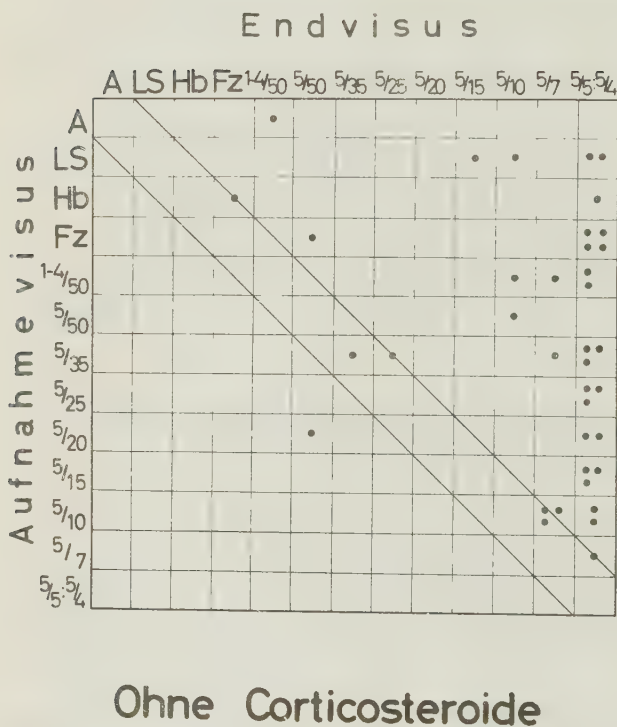
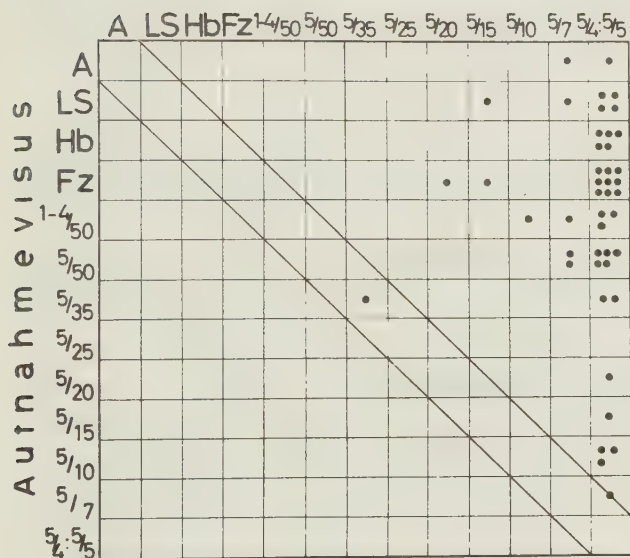


Abb. 2: Vergleich des Ausgangs- und Endvisus der ohne Corticoide behandelten Sehnervenentzündungen. 38 erkrankte Augen.

Bei der Abbildung 4 ist besonders auffällig, daß der Prozentsatz der Fälle, die vollen Visus erreichen, in beiden Gruppen über 70 % liegt. Er liegt bei den mit Corticoiden behandelten Fällen darüberhinaus mit 89 % noch deutlich höher als bei der Vergleichsgruppe mit 74 %.

End visus



Mit Corticosteroiden

Abb. 3: Vergleich des Ausgangs- und Endvisus der mit Corticoiden behandelten Sehnervenentzündungen. 45 erkrankte Augen.

Wie schon aus den Abbildungen 2 und 3 deutlich wurde, liegt der Prozentsatz der Fälle, bei denen der Endvisus im mittleren Bereich von 5/10 bis 5/20 liegt, mit 9 % bei der Cortisongruppe und 10 % bei der Vergleichsgruppe annähernd gleich. Von besonderem Interesse ist das Ergebnis der Fälle, die eine wirklich starke Sehverschlechterung zurückbehielten. Dies war bei der Corticoidgruppe nur bei einem Patienten zu beobachten, dagegen in 6 Fällen bei der Vergleichsgruppe. Einer dieser Fälle wurde nur von Handbewegungen bis Fingerzählen gewessert.

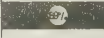
Augenklinik Marburg	Fall- zahl	Erreichte Sehschärfe			Dauer bis Endvisus
		5 ₄ — 5 ₇	5 ₁₀ — 5 ₂₀	5 ₂₅ — 0	
Mit Corticoiden behandelte Fälle	45	 40 Fälle	 4 Fälle	 1 Fall	24 Tage
Ohne Corticoide behandelte Fälle	38	 28 Fälle	 4 Fälle	 6 Fälle	43 Tage

Abb. 4: Vergleich der mit und ohne Corticoiden behandelten Sehnervenentzündungen. Beurteilung nach der Endsehschärfe in Prozent.

Diese Ergebnisse zeigen, daß ein großer Teil der Fälle auch ohne Cortison zu vollem Visus gelangt. Sie zeigen zum anderen, daß eine einmal vorhandene Tendenz zur bleibenden Sehverschlechterung selten im mittleren Visusbereich haltmacht, sondern oft fortschreitet bis zu sehr schlechten Visusergebnissen. Vielleicht kann dies die Corticoidtherapie verhindern. Die an allerdings kleinen Fallzahlen

gefundenen Prozentsätze weisen darauf hin. Eine Corticoidbehandlung bei Sehnervenentzündungen gilt nach diesen Ergebnissen in erster Linie den Fällen, die eine Grundtendenz zur Defektheilung zeigen.

2. Unterschiedliche Behandlungsergebnisse bei akuten und nicht akuten Sehnervenentzündungen.

Die im allgemeinen Teil beschriebenen Wirkungen der Glucocorticoide speziell am Mesenchym und generell als Helfer bei der Überwindung von Krankheiten im Sinne SELYE's lassen ihre Anwendung bei den allgemein als chronisch bezeichneten Formen der Sehnervenentzündungen nicht gerechtfertigt erscheinen. Hierzu muß jedoch noch einiges beachtet werden.

LETTERER bezeichnet akute und chronische Entzündungen als Stadien. Er unterscheidet die chronisch werdende und die chronisch beginnende Entzündung, deren Kriterien der Entstehung in relativ guter Abwehrlage bestehen und deren pathologische Phänomene in "spürbarer Abdämpfung" ihrer akuten Merkmale bestehen. Bei der chronisch werdenden Entzündung gibt es die akut beginnend chronisch heilende und die akut beginnend chronisch fortschreitende Entzündung, die im gleichen Zustand verharrend ständig weiterschwelt.

Die meisten Sehnervenentzündungen lassen sich in dieses Schema nicht einordnen. Vielmehr handelt es sich bei den meisten als chronisch bezeichneten Fällen von Neuritis nervi optici um akute Schübe an bereits geschädigten Sehnerven, die Abblassungsercheinungen an der Papille oder Visusverschlechterungen vor Beginn des nun neuerlichen Schubes, welcher zu weiterer Visusherabsetzung führt, zeigten.

So wurden bei der Auswertung akute von nicht akuten Fällen noch einmal getrennt behandelt. Diese nicht

akuten Fälle bei bereits bestehender Opticusatrophie können durchaus entzündliche Erscheinungen zeigen, die theoretisch die gleichen Voraussetzungen einer vermutlichen Wirksamkeit der Glucocorticoide zeigen, wie die akuten Fälle. Patienten mit vollständiger Opticusatrophie scheiden selbstverständlich aus. An einem atrophischen Opticus kann sich kein entzündliches Geschehen mehr abspielen und keine Therapie kann hier irgendeine Besserung erzielen. An einem partiell atrophischen und entzündeten Sehnerven dagegen kann die entzündliche Komponente mit der gleichen Berechtigung therapiert werden wie die rein akute Entzündung.

Andererseits muß man jedoch auch an die Möglichkeit denken, daß man mit der Corticosteroidtherapie eine in Entwicklung begriffene Opticusatrophie eventuell fördert. Hier kann nur die häufig durchgeführte Gesichtsfeldkontrolle schützen. Wenn sich zeigt, daß ein pathologischer Gesichtsfeldbefund sich unter der Corticoidmedikation nicht mehr bessert, ist es zweckmäßig, die Dosis stark zu reduzieren oder ganz abzubauen (NEUBAUER).

Bei dem untersuchten Patientenmaterial konnten bei einigen nicht akuten Entzündungen immerhin 7 Fälle von 10 in der Cortisongruppe wieder gute Sehkraft erlangen, während nur ein Fall einen schlechten Endvisus zeigte.

Die Tabelle 2 zeigt die Wirksamkeit der Corticosteroide bei nicht akuten Fällen. (S. 57).

In der Abbildung 5 (S. 58) sind die rein akuten Sehnervenentzündungen nach den gleichen Gesichtspunkten wie bei der Tabelle 2 ausgewertet worden. Es wurden zusätzlich die Prozentsätze angegeben, die bei den nicht akuten Fällen wegen der geringen Patientenzahl nicht mit berücksichtigt wurden.

Kein mit Corticoiden behandelter Fall zeigt einen schlechteren Endvisus als 5/20. Bei der Vergleichsgruppe resultiert dagegen in 3 Fällen ein schlechter Endvisus.

Augenklinik Marburg	Fall- zahl	Erreichte Sehschärfe 5/4-5/7; 5/10-5/20; 5/25-0			Dauer bis Endvisus
Mit Corti- coiden be- handelte nicht akute Fälle.	10	7	2	1	43 Tage
Ohne Corti- coide behan- delte nicht akute Fälle.	5	2	0	3	54 Tage

Tabelle 2: Vergleich der mit und ohne Corticoiden behandelten nicht akuten Sehnervenentzündungen. Beurteilung nach der Endsehschärfe.

3. Rückbildung der Gesichtsfelddefekte bei den mit und ohne Corticoiden behandelten Sehnervenentzündungen.

Auch die Rückbildungserscheinungen der Gesichtsfelddefekte verliefen bei der Cortisongruppe durchschnittlich günstiger.

In der Cortisongruppe erlangten 32 von 45 Fällen einen völlig normalen Gesichtsfeldbefund. Das sind 71 %. Die durchschnittliche Dauer bis zur Vollrestitution betrug bei diesen 32 Fällen 22 Tage. In der Vergleichsgruppe erlangten nur 22 von 38 Fällen, das sind 58 %, ein normales Gesichtsfeld in durchschnittlich 26 Tagen.

Nicht so ausgesprochen unterschiedlich ist die Durch-

schnittsdauer bis zur Vollrestitution des Gesichtsfeldes (22 und 26 Tage). Hierbei muß jedoch bedacht werden, daß in der Cortisongruppe einige Fälle sind, bei denen der Cortisoneffekt anfangs gut war, ein kleines zurückbleibendes Parazentralskotom aber nur sehr schwer zu vertreiben war. Immerhin gelang es bei lange genug durchgeführter Cortisontherapie in einigen Fällen dann doch noch, dieses kleine Relativskotom zu beseitigen. Dies war in der Vergleichsgruppe viel seltener der Fall. So kommt es, daß diese langdauernden Fälle bei der Durchschnittsbeurteilung der Tage bis zur Vollrestitution die Cortisongruppe drücken, während sie in der Vergleichsgruppe nicht mit ausgewertet wurden.

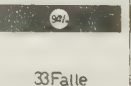
Augenklinik Marburg	Fall- zahl	Erreichte Sehschärfe			Dauer bis Endvisus
		$\frac{5}{4} - \frac{5}{7}$	$\frac{5}{10} - \frac{5}{20}$	$\frac{5}{25} - 0$	
Mit Corticoiden behandelte akute Fälle	35	 33 Fälle	2 Fälle	kein Fall	18 Tage
Ohne Corticoide behandelte akute Fälle	33	 26 Fälle	4 Fälle	3 Fälle	41 Tage

Abb. 5: Vergleich der mit und ohne Corticoiden behandelten akuten Sehnervenentzündungen. Beurteilung nach der Endsehschärfe in Prozent.

29 % der Fälle in der Cortisongruppe behielten winzige Defekte zurück. In 11 Fällen waren es sehr kleine Zentral- oder Parazentralskotome für die kleinsten Marken. In einem Fall blieb eine kleine

Einschränkung von temporal unten, in einem anderen Fall eine Einschränkung von nasal unten zurück. Viel schlechter waren hier die Ergebnisse in der Vergleichsgruppe. Hier behielten 4 Patienten große, absolute Zentralskotome zurück, ein Patient hatte ein größeres Relativskotom und einen fast vollständigen Quadrantenausfall temporal oben und nasal unten. Ein weiterer Fall behielt ein größeres Parazentralskotom mit einer Einschränkung von nasal unten zurück. In 10 Fällen wurden bei den Abschlußuntersuchungen kleine relative Zentral- oder Parazentralskotome festgestellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Gesichtsfelddefekte in der Cortisongruppe wesentlich seltener zurückblieben, die Vollrestitution häufiger und die Dauer bis zur Vollrestitution durchschnittlich gering kürzer war.

4. Einfluß der Corticosteroidtherapie auf die Zeitdauer bis zur Erreichung des Endvisus.

Die Verkürzung der Krankheitsdauer, eben bei den Gesichtsfeldbefunden schon angedeutet, zeigt sich bei dem Vergleich der Dauer bis zur Erreichung des Endvisus noch in viel ausgesprochenerem Maße. Wir haben hier einen weiteren Punkt, der für die Wirksamkeit der Corticoide spricht.

Während die Vergleichsgruppe durchschnittlich 43 Tage bis zur Wiederherstellung des Visus brauchte, beträgt diese Zeit in der Cortisongruppe nur 24 Tage (Abb. 4). Nimmt man aus der Gesamtgruppe noch die 15 nicht akuten Fälle heraus, wird das Verhältnis noch günstiger. Es beträgt dann 18 Tage für die Cortisongruppe, 41 Tage bei den Vergleichsfällen (Abb. 5). Bei den nicht akuten Fällen ist dieses Verhältnis nicht so günstig. Der Unterschied beträgt

jedoch auch hier 11 Tage. Der Durchschnitt liegt in der Cortisongruppe bei 43 Tagen, bei der Vergleichsgruppe sind es 54 Tage (Tabelle 2).

Die Ergebnisse zeigen, daß die Krankheitsdauer bei den akuten Fällen stark, bei den nicht akuten Fällen auch noch etwas durch die Corticoidbehandlung verkürzt wird.

In diesem Zusammenhang war auch der Einfluß der Behandlungsverzögerung auf die Dauer bis zur Erreichung deutlicher Besserung interessant. Lag die Sehverschlechterung 1-10 Tage zurück, so war im Durchschnitt nach 12 Tagen eine deutliche Besserung zu bemerken. Diese Zahl wurde als Durchschnitt von 28 Patienten ermittelt. Lag die Sehverschlechterung jedoch länger als 10 Tage zurück - dies war bei 12 Patienten der Fall - so dauerte es im Durchschnitt 25 Tage bis zu deutlicher Besserung der Sehkraft. Daneben trat in dieser Gruppe in 2 Fällen eine Verschlechterung ein. Die Resultate zeigen das deutlich bessere Ansprechen der Therapie bei frühem Behandlungsbeginn.

5. Beeinflussung der Erscheinungen an der Papille durch Corticoide.

Zum Schluß dieser vergleichenden Betrachtungen soll noch auf den Rückgang der Papillenerscheinungen bei den Fällen von Neuritis nervi optici mit Papillenbeteiligung eingegangen werden. Bei der Sichtung der Krankengeschichten fiel auf, daß oft die Papillenerscheinungen eher normalisiert waren als Visus und Gesichtsfeld. Die besprochenen Wirkungen der Glucocorticoide machen auch theoretisch eine solche Wirkung wahrscheinlich.

Bei 12 mit Corticoiden behandelten Sehnervenentzündungen

dungen war der Rückgang der Papillenerscheinungen in durchschnittlich 13 Tagen zu beobachten. Bei 18 Fällen der Vergleichsgruppe betrug die Restitutionszeit der Papille dagegen durchschnittlich 27 Tage. Die mit Corticoiden behandelten Fälle zeigten also eine um 14 Tage schnellere Rückbildung entzündlicher Papillenzeichen als die Vergleichsgruppe.

Dagegen hatte erwartungsgemäß die Cortisontherapie keinen deutlichen Einfluß auf Ausprägung und Grad von Abblassungserscheinungen an der Papille. Der Vollständigkeit halber seien kurz die Befunde mitgeteilt. 14 Fälle zeigten schon vorher eine Abblassung der Papille (9;5). Davon waren am Ende der Behandlung 10 (7;3) unverändert, während 4 (2;2) eine stärkere Opticusatrophie zeigten. In 61 Fällen bestand vor der Behandlung keine Blässe der Papille (31;30). Davon waren am Schluß der Therapie 37 (19;18) Fälle frei von Abblassungserscheinungen, während 24 (12;12) eine zum Teil fragliche Abblassung zeigten.

E) Besprechung und Darstellung einzelner Fälle.

An Hand einzelner typischer Fälle soll jetzt für jeweils eine Gruppe ähnlich verlaufender Sehnerventzündungen speziell auf die Wirkung der Corticosteroide bei Einzelfällen eingegangen werden. Die Abbildungen zu diesem Kapitel finden sich am Schluß der sieben Fallbesprechungen.

Zuerst soll der des öfteren erwähnte Fall einer schweren Neuromyelitis optica dargestellt werden, der den Ausgangspunkt der Corticoidtherapie entzündlicher Sehnervenerkrankungen an der Marburger Augenklinik 1956 bildete. Der Erfolg der Cortisonbehandlung in diesem Fall war besonders verblüffend, da

die Neuromyelitis optica als ein kaum zu beeinflussendes, häufig tödlich verlaufendes Leiden galt.

Fall 1: Encephalomyelitis disseminata mit schwerer Neuromyelitis optica. (Abb. 6).

Die 18-jährige S.U. (P 4189) klagte Anfang Juli 1956 über Kopfschmerzen und Erbrechen. Vorübergehend hatte sie leichte Temperatursteigerungen. Ende Juli traten Sensibilitätsstörungen der linken Gesichtshälfte und Miktionsstörungen hinzu. Die Patientin wurde am 26. Juli 1956 unter der Diagnose Kopfgrippe in die Innere Abteilung eines Marburger Krankenhauses eingewiesen. Dort trat am 30. Juli eine Sehverschlechterung auf. Bei der Untersuchung am 2. August zeigte sich am linken Auge eine amblyope Pupillenreaktion und eine hyperämische Papille. Der Visus betrug auf dem erkrankten Auge Handbewegungen, im Gesichtsfeld war nur noch ein kleiner nasaler Rest erhalten. Darauf erfolgte Verlegung in die Nervenklinik. Hier wurden Parästhesien der linken Oberlippe und Wange festgestellt. Der ASR war rechts stärker als links, rechts wurde ein fragliches positives BABINSKI-sches Phänomen festgestellt. Links bestanden abgeschwächte BDR. Der durch Suboccipitalpunktion gewonnene Liquor ergab 156/3 Zellen und eine mäßige Albuminvermehrung. 3 Wochen lang wurde die Patientin mit Butazolidin, Rimifon und Vitamin B Komplex behandelt. Unter dieser Therapie verschlechterte sich der Visus links bis zur Amaurose. Außerdem trat auch auf dem rechten Auge eine Sehverschlechterung auf. Der Visus rechts betrug 5/35. Daraufhin wurde die Cortisonbehandlung in einer Dosierung von 150 mg pro Tag eingeleitet. Die Sehkraft war bereits nach 5 Tagen gebessert. Ein Zentralskotom blieb noch längere Zeit bestehen (Abb. 6). Deshalb wurden noch 2 Cortisonstöße mit anfangs 300 mg durchgeführt. Nach 2 Cortisonstößen wurde wegen der Höhe der Dosis ACTH verabreicht. Am 10. November konnte die Patientin aus der Nerven-klinik entlassen werden. Bei der Entlassung waren die neurologischen Symptome geschwunden und der ophthalmologische Befund ergab rechts eine Sehleistung von 5/15, links von 5/20. Im Mai 1957 trat ein neuer Schub auf mit Parästhesien, Miktionsbeschwerden und Schwächegefühl in beiden Beinen. Auch dieses Rezidiv konnte durch einen Prednisolonstoß völlig normalisiert werden. Im weiteren Verlauf kam es bei der Patientin zu mehreren encephalomyelitischen Schüben, die jedoch erstaunlicher-

weise ohne Symptome von seiten der Augen verliefen. Bei der letzten ophthalmologischen Kontrolluntersuchung am 29.9.1962 war der Visus beiderseits 5/5. Im linken Gesichtsfeld fanden sich bei der Prüfung mit mittleren Marken 2 relative Einschränkungen unterhalb und oberhalb des Zentrums.

Dieser Fall wurde genauer besprochen, da er einmal der Erstfall in der Marburger Klinik war, zum anderen, weil hier ein sehr schweres Krankheitsbild gebessert wurde. Besonders interessant ist, wie man der Abbildung entnehmen kann, das Zusammentreffen der schubweisen Besserung mit den Cortisonstößen. Andererseits wird an diesem Fall auch die negative Seite der Behandlung mit Corticosteroiden sichtbar. Die Rezidive zeigen, daß es sich, wie schon verschiedentlich bemerkt wurde, bei der Corticoidbehandlung eben um eine symptomatische Therapie handelt, die keinen Einfluß auf das uns noch unklare endogene Krankheitsgeschehen hat. Dies spricht jedoch nicht gegen die Berechtigung der Anwendung der Corticoide als wirksames Symptomatikum, zumal der ophthalmologische Befund jetzt seit über 5 Jahren normal ist.

Als 2. Fall soll der Verlauf bei einer Patientin dargestellt werden, der für die Gruppe der ätiologisch nicht ganz klaren, aber in Richtung eines Entmarkungsprozesses weisenden Krankheitsfälle gehört. In dieser Art verlaufen die Mehrzahl der Fälle. Er stellt somit den Prototyp einer mit Corticoiden erfolgreich behandelten Sehnervenentzündung dar. Da es der letzte in der Klinik behandelte Fall ist, kann man hier auch das derzeitige Vorgehen ablesen, wie es sich in den 8 Jahren der Corticoidtherapie an der Marburger Augenklinik bewährt hat.

Fall 2: Neuritis retrobulbaris unklarer Ätiologie. (Abb. 7).

Die 29-jährige G.M. (K 64/775) bemerkte am 4.7.1964 einen Nebel vor dem linken Auge.

Gleichzeitig hatte sie links Augen- und Zahnschmerzen, sowie Übelkeit und Schwindelgefühl. Außerdem bemerkte sie Kribbeln und eine leichte Steifigkeit im linken Arm. Am 5. und 6. Juli trat dann eine rasch zunehmende Sehverschlechterung auf. Bei der Aufnahme am 7. Juli zeigte die etwas weitere linke Pupille eine amblyope Reaktion, der Visus war auf Fingerzählen in $\frac{1}{2}$ m herabgesetzt und im Gesichtsfeld fand sich ein großes Zentralskotom für die größten Marken, außerdem eine Einschränkung der Peripherie nach oben und unten. Das rechte Auge zeigte keinen pathologischen Befund. Die Untersuchungen in den einzelnen Kliniken ergaben keinen eindeutigen ätiologischen Hinweis. In der Zahnklinik wurden 2 devitale Zähne, in der Frauenklinik eine Kolpitis festgestellt. Bei der nervenärztlichen Untersuchung waren links oben die Nervenaustrittspunkte druckschmerzhaft, der linke Mastoidfortsatz klopfschmerzempfindlich. Den äußerlich unauffälligen Zehenhaken-gang bezeichnete die Patientin links als erschwert. Bei der Prüfung des BABINSKI-schen Reflexes zeigte sich links ein Spreizphänomen. Ein sicherer Hinweis für das Vorliegen einer Encephalomyelitis disseminata fand sich somit nicht, wurde jedoch auch nicht abgelehnt, sodaß man der Patientin eine Liquoruntersuchung vorschlug. Diese lehnte die Patientin ab, zumal zu dieser Zeit die die Patientin beunruhigenden Sehstörungen schon abgeklungen waren. Mit der Corticoidtherapie wurde sofort am 7. Juli begonnen. Während nach 24 Stunden noch eine Verschlechterung von Visus und Gesichtsfeld festzustellen war, setzte am 2. Tag die Besserung ein. Am 9. Tag betrug der Visus wieder 0,15, am 11. Tag 0,5, am 14. Tag 1,0. Jetzt wurde die tägliche Dosis von 30 mg Prednisolon nach mehreren Tagen um jeweils 5 mg gesenkt. Die letzten 5 Tage der insgesamt 29-tägigen Behandlungsdauer wurden täglich 5 mg verabreicht. Bei einer Gesamtdosis von 605 mg war eine Nachbehandlung mit ACTH nicht notwendig. Es traten keine Nebenwirkungen auf. Bei der Entlassung am 4. August waren an beiden Augen alle Befunde regelrecht, der Visus betrug beiderseits 1,25.

Der Fall zeigt das durchschnittliche Schema der Prednisolonbehandlung. Begonnen wird mit einer Dosis von 30 mg. Dann wird diese Dosis bis zu deut-

licher Besserung beibehalten, danach wird die Dosis langsam reduziert. Nach Normalisierung von Visus und Gesichtsfeld werden noch 12 Tage kleine Delta-cortrildosen gegeben.

Ein 3. Fall stellt den Verlauf eines Rezidivs einer Sehnervenentzündung dar, die vermutlich auf dem Boden eines Entmarkungsprozesses entstanden ist. Auch bei diesem Rezidiv kommt es, wie die Abbildung 8 zeigt, schnell zur Normalisierung von Visus und Gesichtsfeld.

Fall 3: Rezidiv einer Neuritis retrobulbaris. Wahrscheinlich Encephalomyelitis disseminata. (Abb.8).

Die 33-jährige E.K. (K 59/549) bemerkte Anfang Juni 1959 einen Schimmer vor dem rechten Auge. Die Patientin wurde in der Nervenklinik, da eine gleichzeitig bestehende Zungenabweichung nach rechts den Verdacht auf einen disseminierten Prozeß lenkte, stationär mit Decortin H behandelt. Am 16. Juni waren alle Befunde normalisiert. Am 25. August 1959 bemerkte die Patientin erneut einen Schleier vor dem rechten Auge, jedoch ist nach Angaben der Patientin die Sehverschlechterung diesmal ausgesprochen. Die Patientin kommt deshalb am 29. August in die Augenklinik, wo der Aufnahmebefund rechts eine amblyope Pupillenreaktion zeigt. Der Visus ist auf 5/50 herabgesetzt. Die rechte Papille ist deutlich abgeblaßt, besonders temporal. Bei der Gesichtsfeldprüfung zeigt sich ein großes absolutes Zentralskotom. Bei den Durchuntersuchungen in den einzelnen Kliniken wird in der Zahnklinik ein fokusverdächtiger Wurzelrest gefunden. Sonst ergeben sich keine pathologischen Befunde. Auch bei diesem Rezidiv bessert sich unter der Prednisolonbehandlung der Visus bis zum 11. September auf 5/5, im Gesichtsfeld ist das Zentrum auch für kleinste Marken frei.

Bei der neurologischen Nachuntersuchung Anfang Oktober zeigt sich neben der temporalen Abblassung eine nun stärker ausgeprägte Zungenabweichung nach rechts mit wahrscheinlich beginnender Zungenatrophie. Der Verdacht auf eine Encephalomyelitis disseminata hat sich damit erheblich verdichtet.

An den Augen ist zu diesem Zeitpunkt kein pathologischer Befund zu erheben.

Ein ähnlicher Fall, nämlich eine Neuritis nervi optici bei einem leichten disseminierten encephalomyelitischen Prozeß, ist noch einmal in der Abbildung 9 dargestellt.

Fall 4: Neuritis nervi optici bei disseminiertem encephalomyelitischen Prozeß leichterer Natur. (Abb. 9).

Die 26-jährige U.N. bemerkte seit etwa 12. Januar 1960 links eine zunehmende Sehverschlechterung. Im Dezember 1960 hatte sie im Fuß, später im ganzen Bein ein "eingeschlafenes Gefühl". Etwas später bemerkte sie links ähnliche Erscheinungen.

Aufnahmebefund in der Augenklinik: Links deutlich amblyope Pupillenreaktion, Visus Handbewegungen, im Gesichtsfeld sichelförmiger Rest temporal.

Sofort Beginn mit der Deltacortrilbehandlung.

Neurologischer Befund: Nicht ganz konstanter mittelschlägiger Tremor nach links. Leichte Zittererscheinungen beim Fingernassenversuch, der sich jedoch verliert. Diese diskreten neurologischen Befunde erhärten jedoch im Zusammenhang mit den anamnestischen Angaben aus dem Dezember 1960 den Verdacht auf eine leichte Encephalomyelitis disseminata.

Unter der Behandlung mit Prednisolon gehen die pathologischen Befunde sehr rasch zurück. (Abb. 9). Am 6. Februar sind alle ophthalmologischen Befunde normal. Bei der Entlassung am 17. Februar bekommt die Patientin noch Multibionta und täglich 2,5 mg Deltacortril verordnet bis zur Wiedervorstellung am 3. März. Die Nachuntersuchungen am 3. März, 17. März, 29. März und am 8. Mai zeigen völlig normale Augenbefunde.

Der Fall 5 (Abb. 10) zeigt einen Krankheitsverlauf, welcher in keiner Richtung ätiologisch irgendwie geklärt werden konnte. Es handelt sich somit um eine rein monosymptomatische Neuritis nervi optici. Auch diese Patientin erreicht nach einer Behandlungszeit von einer Woche vollen Visus und einen normalen Gesichtsfeldbefund.

Fall 5: Neuritis nervi optici unklarer Ätiologie.
(Abb. 10).

Die 41-jährige K.B. (K 60/176) bemerkt am 2. März 1960 im Laufe des Tages eine zunehmende Sehverschlechterung auf dem linken Auge. Sie sucht einen Augenarzt auf, der eine Konjunktivitis feststellt. Bis zum 8. März bemerkt die Patientin eine ständig weiter zunehmende Sehverschlechterung. Sie kommt daraufhin in die Augenklinik.

Aufnahmebefunde: Deutlich amblyope Pupillenreaktion. Visus $\frac{4}{7}$ exzentrisch. Papille scharf begrenzt. Gesichtsfeld großes absolutes Zentralskotom. Unter der sofort begonnenen Therapie mit Deltacortril gibt die Patientin bereits am 11. März starke subjektive Besserung an. Am 14. März besteht voller Visus, das Gesichtsfeld ist normal. Kontrolluntersuchungen am 13. April, 4. Mai und am 20. Mai zeigen keinen pathologischen ophthalmologischen Befund.

Zum Abschluß sollen noch zwei ätiologisch weitgehend klare Fälle dargestellt werden, die unter der Corticosteroidtherapie einen sehr günstigen Verlauf nahmen. Der eine Patient hatte eine Neuritis eindeutig rhinogener Genese, der andere Fall trat nach Mumps auf und ist als parainfektöse Encephalomyelitis zu deuten. Die Abbildung 11 (Fall 6) zeigt den Fall einer rhinogenen Sehnervenentzündung.

Fall 6: Neuritis nervi optici rhinogener Genese.
(Abb. 11).

Der 42-jährige Dr. W.Sch. (P 58/454) bemerkte am 21. Juli 1958 einen Schleier vor dem linken Auge und einen leichten Schmerz bei Bulbusbewegungen. Bei der Untersuchung in der Augenklinik war jedoch der Visus voll und es fand sich kein Gesichtsfeldausfall. Linksseitig gab der Patient eine behinderte Nasenatmung an. So entstand der Verdacht auf eine rhinogene Neuritis. Die rhinologische Untersuchung ergab links eine Siebbeinverschattung. Am 26. Juli kam es zu einer stärkeren Sehverschlechterung, an diesem Tage wurde eine Siebbeinausräumung vorgenommen. Kurz vor dem Eingriff bestand starke Einschränkung der Sehkraft. Nach der Operation war der Bulbusschmerz geschwunden, jedoch setzte ein starker Gesichtsfeldverfall ein. Deshalb erfolgte am 28. Juli Aufnahme in die Augenklinik.

Aufnahmebefund: Amblyope Pupillenreaktion, Papille nasal unscharf und hyperämisch, Visus Handbewegungen exzentrisch vor dem Auge, im Gesichtsfeld nur noch Rest im temporalen Bereich.

Es wurde eine hochdosierte Triamcinolonbehandlung eingeleitet. Anfangs rasche Besserung, am 11. August bereits Visus von 5/50. Trotz Gesichtsfeldbesserung verändert sich der Visus dann in den nächsten 10 Tagen nicht. Deshalb wird am 21. August Pyrifur gegeben. Vorübergehend verschlechtert sich der Befund noch einmal, dann erfolgt jedoch Besserung. Am 27. August beträgt der Visus 5/10. Abschließend wird wegen der hohen Dosierung des Triamcinolon ACTH verabreicht in einer Dosierung von 2 X 40 E. Ein kleines Parazentralskotom, welches nach Absetzen des Triamcinolon noch bestand, bildete sich in 10 Tagen zurück.

Der Verlauf der parainfektiösen Encephalomyelitis unter dem Bilde einer Neuritis nervi optici nach Mumps bei einem 7-jährigen Kind zeigt die Abbildung 12. (Fall 7).

Fall 7: Neuritis nervi optici im Anschluß an Mumps. (Abb. 12).

Der 7-jährige O. v.G. (K 60/222) bemerkte am 18. März 1960 zufällig, daß er links kaum noch etwas sehen konnte. Am 21. März suchte er den Arzt auf, wurde am 24. März neurologisch untersucht, wobei kein krankhafter Befund erhoben wurde.

Am 31. März kommt er zur Aufnahme in die Augenklinik. Aufnahmebefund: Nahezu amaurotische Pupillenstarre links, die Papille zeigt eine Prominenz von etwa 4 Dioptrien, das geschwollene Papillengewebe zeigt zahlreiche erweiterte Gefäße und einige fragliche strichförmige Hämorrhagien. Das Gesichtsfeld zeigt ein sehr großes absolutes Zentralskotom. Der Visus beträgt Fingerzählen in $\frac{1}{2}$ m.

In der Neurologischen Klinik werden im EEG dem Alter entsprechend zu langsame Wellen gefunden, die aber mit Wahrscheinlichkeit habituell sind. Die ohrenärztliche Untersuchung zeigt Zeichen abgelaufener Entzündungen an den Tonsillen.

Es wird gleich am 31. März mit der Prednisolonthherapie begonnen. Am 8. April beträgt der Visus bereits 5/5 p, im Gesichtsfeld besteht für kleine Marken noch ein Zentralskotom. Auf Wunsch des Vaters Entlassung am 13. April und Weiterbehandlung durch Dr. D. in W.. Bei der Kontrolluntersuchung am 2. Mai sind alle Befunde an beiden Augen normal.

Die besprochenen Fälle sollten deutlich machen, daß in sehr vielen Fällen nach Gabe von Corticoiden schnell eine Rückbildung der entzündlichen Erscheinungen des Sehnerven einsetzt.

Wenn man von den Fällen 1, 6 und 7 absieht, welche Sehnervenentzündungen ganz spezieller Ätiologie darstellen und die als solche im Gesamtmaterial selten sind, so finden wir auch bei den häufigen ätiologisch unklaren Fällen, die meist in die Richtung eines Entmarkungsprozesses deuten, eine Rückbildungsneigung, die wohl nicht als Spontanremission, sondern als echter Effekt der Corticosteroide zu deuten ist. Gerade die Fälle 2 bis 5 stellen nicht etwa besonders "gute" Fälle dar, sondern zeigen Verläufe, wie sie seit der Einführung der Corticoide bei sehr vielen Fällen in der Marburger Augenklinik zu beobachten waren.

Diese Einzeldarstellungen sind somit eine Bestätigung der gefundenen Regel, daß mit Corticoiden Sehnervenentzündungen schneller heilen und ein besseres Visusendresultat zeigen.

F) Abbildungen zu den Fallbesprechungen.

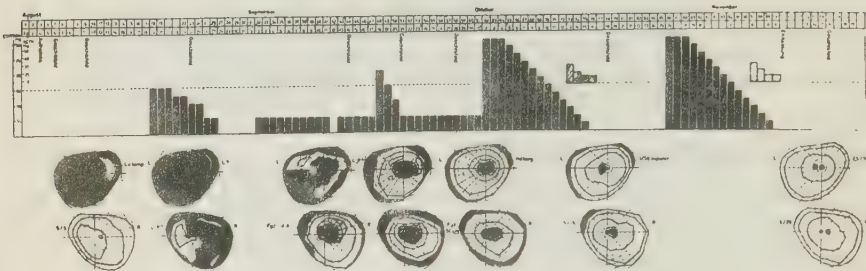


Abb. 6: Darstellung des Krankheitsverlaufes bei der 18-jährigen S.U.. Fallbesprechung siehe Seite 62.
♀ G.M. 29J. LA.

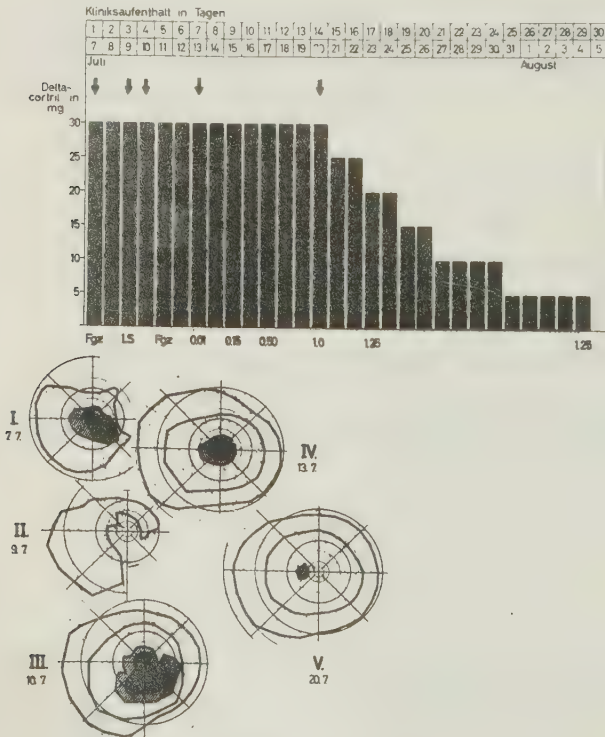


Abb. 7: Darstellung des Krankheitsverlaufes bei der 29-jährigen G.M.. Fallbesprechung siehe Seite 63.

♀ E.K. 33J. RA.

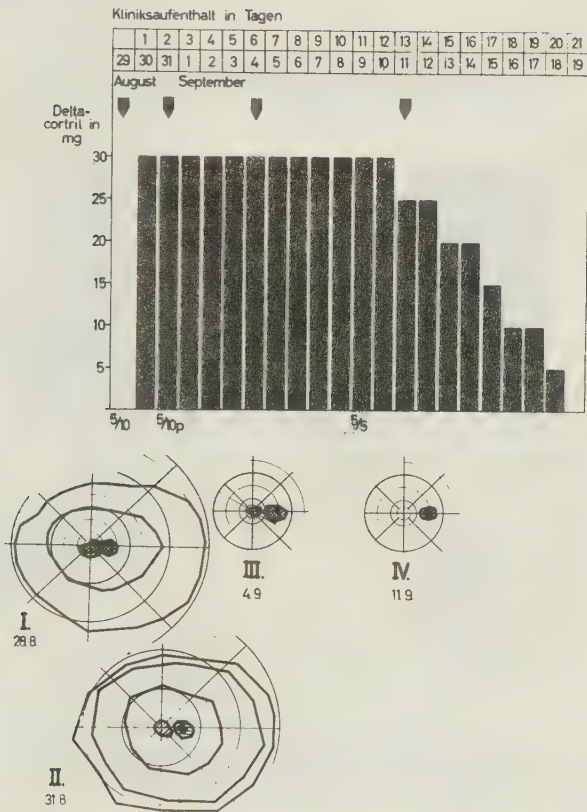


Abb. 8: Darstellung des Krankheitsverlaufes bei der 33-jährigen E.K.. Fallbesprechung siehe Seite 65.

♀ UN. 26 J. LA

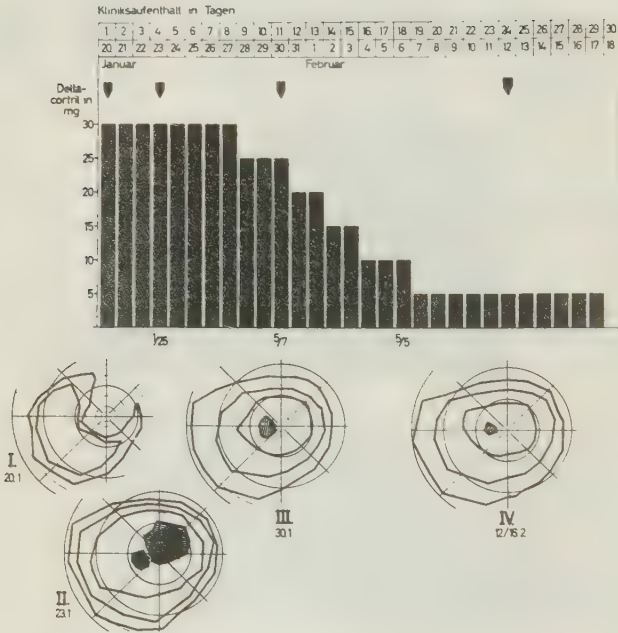


Abb. 9: Darstellung des Krankheitsverlaufes bei der 26-jährigen U.N.. Fallbesprechung siehe Seite 66.

♀ K.B. 41 J. LA.

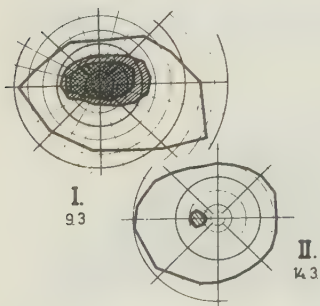
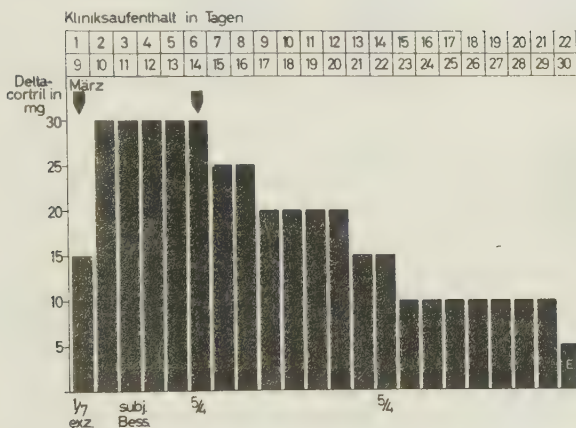


Abb. 10: Darstellung des Krankheitsverlaufes bei der 41-jährigen K.B.. Fallbesprechung siehe Seite 67 oben (Fall 5).

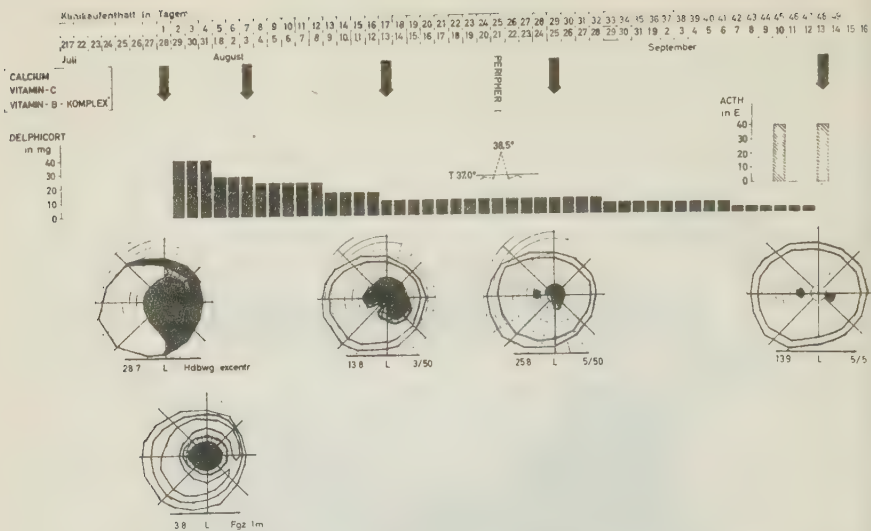


Abb. 11: Darstellung des Krankheitsverlaufes bei dem 42-jährigen Dr. W.Sch.. Fallbesprechung siehe Seite 67 unten (Fall 6).

♂ OvG 71 LA

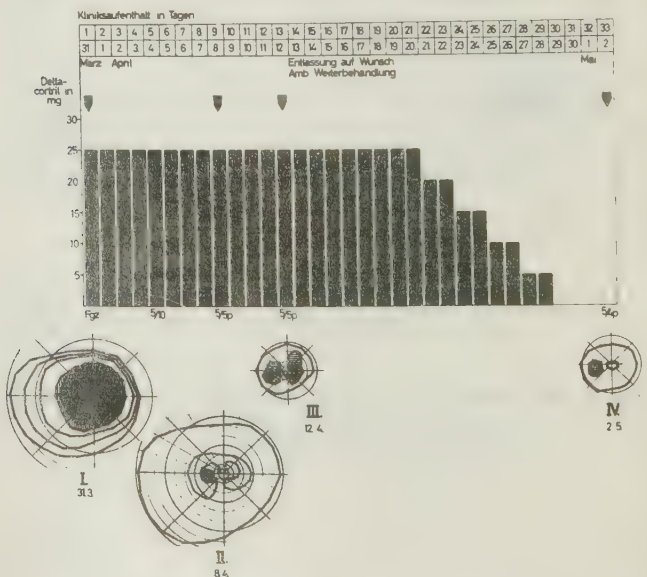


Abb. 12: Darstellung des Krankheitsverlaufes bei dem 7-jährigen O.v.G.. Fallbesprechung siehe Seite 68 unten (Fall 7).

V. Besprechung der Ergebnisse.

=====

Im ersten Teil der Arbeit wurde versucht, theoretische Grundlagen zu finden, die eine Anwendung der Glucocorticoide bei Sehnervenentzündungen sinnvoll und erfolgversprechend erscheinen lassen. Der zweite Teil zeigte die Ergebnisse am Marburger Patientenmaterial.

Ohne noch einmal auf die Problematik der Pathogenese und Ätiologie der Neuritis einzugehen, erscheint es theoretisch gerechtfertigt, die antiphlogistischen und antiallergischen Eigenschaften zur Besserung entzündlicher Erscheinungen am Sehnerven auszunutzen. Man muß sich wohl den Wirkungsmechanismus der Corticosteroide am Sehnerven so vorstellen, daß die Exsudation in das Septenwerk des Fasciculus opticus gedrosselt wird. Diese Hemmung der Reaktionen am Gefäßbindegewebsapparat führt dazu, daß weniger Nervenfasern geschädigt werden. Die Schädigung schon betroffener Nervenfasern wird leichter und eher reversibel sein (NEUBAUER).

Diese theoretische Wirksamkeit der Glucocorticoide konnte durch die eigenen Untersuchungen in gewissem Umfang bestätigt werden. Das Patientenmaterial ist jedoch zu klein, um eine statistische Auswertung zuzulassen. Durch einfachen Zahlenvergleich konnte immerhin gezeigt werden, daß die Visus- und Gesichtsfeldendresultate durch die Corticosteroidbehandlung verbessert werden konnten. Außerdem wird die Krankheitsdauer verkürzt,

A) Applikationsart der Corticoide bei Sehnervenentzündungen.

Als Applikationsart wurde an der Marburger Augenklinik ausschließlich die Allgemeinbehandlung mit künstlichen Cortisonderivaten betrieben. ACTH wurde als Therapeutikum nicht verwendet, sondern lediglich bei einigen langwierigen Fällen am Schluß der Behandlung gegeben, um einer Atrophie der Nebennierenrinde vorzubeugen. Verschiedentlich wird ACTH in der Literatur als dem Cortison überlegen bezeichnet.

(SMITH 1953, GORDON 1954 und 1956, AUDOUEINEIX 1959). Gegen eine grundsätzliche Anwendung von ACTH führen jedoch SIEGENTHALER und ISLER folgende Argumente an: Die ACTH-Wirkung setzt eine intakte Nebennierenrinde voraus. Eine ACTH-Stimulation der Nebennierenrinde erzeugt niemals einen so hohen Cortisonspiegel im Blut, wie dies bei künstlicher Zufuhr der Glucocorticoide möglich ist. ACTH muß injiziert werden und wird bei intramuskulärer Injektion etwa zu 70-80 % im Muskel abgebaut. Als hochmolekularer Eiweißkörper führt ACTH nicht selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen. Cortisonverabreichung ist billiger als ACTH.

1. Retrobulbäre Injektionen.

Zur Frage der Überlegenheit retrobulbärer Injektionen kann nach den eigenen Untersuchungen nicht Stellung genommen werden, da an der Marburger Augenklinik nur mit peroralen Steroidpräparaten behandelt wurde. BRIHAYE-VAN GEERTRUYDEN berichtet 1956 über einen Fall von Neuritis retrobulbaris, welcher nach 6 Tagen peroraler Corticoidtherapie keine Besserung zeigte, jedoch nach 5 retrobulbären Injektionen von Hydrocortisonacetat zu vollem Visus und normalem Gesichtsfeldbefund gelangte.

BAYET und BRIHAYE-VAN GEERTRUYDEN berichten 1958 über 7 Schübe von Neuritis nervi optici bei 4 Patienten, die nach retrobulbären Injektionen von Hydrocortison nach wenigen Tagen eindrucksvolle Besserung von Visus, Gesichtsfeld und Papillenbefund zeigten. Voraussetzung sei allerdings möglichst früher Behandlungsbeginn. Die Autoren ziehen die lokale Injektion deshalb der Allgemeinbehandlung vor, da sie annehmen, daß nur durch die Injektion eine genügend hohe Konzentration des Medikamentes an den erkrankten Sehnerven herankommt. Auch HIZIKATA und KIMURA (1958) sehen bei 32 Fällen gute Resultate nach retrobulbären Injektionen. Die Überlegenheit dieser Applikationsart betonen auch RAIMONDO und COLOMBO-BOLLA (1956), BISHAY (1959), SHARMA, KULSHRESTA und NATH (1960) und SBORDONE (1961). SBORDONE verwendet das Natriumsuccinat des Prednisolon und führt dessen Überlegenheit auf die Wasserlöslichkeit und die damit verbundene schnellere Passage in das Sehnervengewebe zurück.

2. Intralumbale Applikation.

Verschiedentlich wird auch über die intralumbale Applikation von Corticosteroiden bei Sehnerventzündungen berichtet. HUGUENIN sieht gute Erfolge bei der Neuromyelitis optica, KOYAMA bei der Neuritis retrobulbaris. Auch FUNASKA bezeichnet die Wirkung der Corticosteroide bei intralumbaler Anwendung besonders bei akuten Formen als sehr gut. NEUBAUER hält auf Grund der Resultate bei peroraler Behandlung die intralumbale ebenso wie die retrobulbäre Anwendung für vermeidbar. Er bezeichnet sie im Hinblick auf die Auffassungen SELYE's auch als dementsprechend sinnvoller. Deshalb wurden auch diese Applikationsarten an der Marburger Augenklinik nicht erprobt.

3. Perorale Anwendung.

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren, die über Corticosteroidbehandlung der Sehnervenentzündungen Mitteilungen machten, sammelten ihre Erfahrungen durch die Gabe peroraler Cortisonpräparate.

Oft ist die Neuritis nervi optici monosymptomatischer Ausdruck eines Allgemeinleidens wie eines Entmarkungsprozesses, einer Fokaltoxikose oder allergischer Erscheinungen. Hier hat die allgemeine Corticosteroidtherapie den Vorteil, daß sie neben der entuellenden Lokalwirkung günstig auf den Allgemeinzustand wirkt (Unterstützung der autopharmakologischen Heilanstrengungen des Körpers im Sinne SELYE's). Wenn man mit PETTE annimmt, daß ein großer Teil der Reaktionen des Körpers auf das schädigende Agens sich am Gefäßapparat erschöpft, ohne eine neurologische Symptomatik hervorzurufen, so ist die monosymptomatische Neuritis nervi optici sicher nur phänotypisch monosymptomatisch. In diesem Falle dürfte allgemeine Corticoidtherapie wirksamer sein als eine Lokalbehandlung, da sie auch die klinisch nicht sichtbaren Gefäßreaktionen hemmen kann.

Günstig wirkt sich bei den Sehnervenentzündungen auch die Eigenschaft der nicht fluorierten Corticoide aus, eine leichte Euphorie hervorzurufen. In der Marburger Augenklinik wurden deshalb vorwiegend Prednisolonpräparate verwendet, während fluorierte Präparate nur selten zur Anwendung kamen.

B) Einfluß ätiologischer Faktoren auf die Wirkung der Corticoide bei Sehnervenentzündungen.

Keine der ätiologisch unterschiedlichen Formen der entzündlichen Sehnervenentzündungen spricht generell

nicht auf Cortison an. Jedoch scheinen einige Unterschiede vorhanden zu sein.

RUCKER findet einen deutlichen Unterschied bei Sehnervenentzündungen auf dem Boden einer multiplen Sklerose gegenüber solchen unklarer Ätiologie. So erlangen von 21 Sehnervenentzündungen bei multipler Sklerose, die am NEW YORK HOSPITAL mit ACTH behandelt wurden, 81 % vollen Visus. 65 Sehnervenentzündungen bei multipler Sklerose, welche an der MAYO-KLINIK mit dem gefäßerweiternden Histamin behandelt wurden, zeigten ebenfalls in 75 % der Fälle einen vollen Endvisus. Demgegenüber kommt es bei 27 im NEW YORK HOSPITAL mit ACTH behandelten Sehnervenentzündungen unklarer Ätiologie nur in 52 % zu einem guten Visusresultat, bei 70 Fällen, die an der Mayo-Klinik mit Gefäßerweiterung und Vitaminen behandelt wurden, sogar nur in 46 %. Bei diesen Ergebnissen bestimmt nicht die Therapieart den prozentualen Unterschied der Visusendresultate, sondern die Ätiologie. Eine Nachprüfung am eigenen Material unterblieb, da zu viele Fälle ätiologisch nicht endgültig geklärt werden konnten.

Besonders gut scheinen Sehnervenentzündungen auf dem Boden parainfektöser Encephalomyelitiden auf die Corticosteroidtherapie anzusprechen. Der Fall 7 zeigt eine auf dieser Grundlage entstandene Neuritis nervi optici. Auch in der Literatur finden sich nur positive Mitteilungen bei dieser Gruppe. 1953 berichtet McREYNOLDS über eine Neuritis, die 12 Tage nach einer Pockenschutzimpfung auftrat. Besserung trat nach 4 Tagen ein, in denen ACTH gegeben wurde. 1958 sehen CALMETTES, DEODATI und BEC Besserung einer einen Monat nach Mumps aufgetretenen Neuritis, nachdem sie 14 Tage Cortison verabreichten. Dramatische Besserung einer nach Grippe entstandenen Neuritis teilt 1958 PAEZ ALLENDE mit. Das gleiche berichtet SASSO über

einen Fall, der 10 Tage nach Überstehen der Windpocken aufgetreten war. BISHAY behandelt 1959 mit Corticoiden erfolgreich eine postfebrile Neuritis retrobulbaris. Schließlich teilt OHASHI 1960 die erfolgreiche Glucocorticoidbehandlung von 2 Fällen einer Neuritis retrobulbaris mit, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf dem Boden einer Tuberkuloseallergie entstanden waren.

Unterschiedliche Beobachtungen findet man in der Literatur über die wirksame Behandlung rhinogener Sehnervenentzündungen. Meist finden sich auch hier nur Einzelbeobachtungen. APPELMANS berichtet 1952 über 2 Fälle, die kaum auf Corticoide reagierten. Die schlechten Ergebnisse von MOLLICA wurden früher erwähnt. Am eigenen Material ist der Fall 6 interessant, der mit ziemlicher Sicherheit rhinogen war und dessen therapeutisches Resultat nach Corticoidverabreichung ausgezeichnet war.

In dem ausführlich dargestellten Fall 1 wurde die gute Wirkung der Glucocorticoide bei der bis dahin kaum zu beeinflussenden Neuromyelitis optica gezeigt. PHALKE berichtet 1960 ebenfalls über gute Erfahrungen.

C) Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Arbeiten größeren Patientenmaterials.

Die Arbeiten, in denen vergleichend über ein größeres Patientengut berichtet wird, schlüsseln ihre Fälle nicht soweit auf, daß daraus unterschiedliche Wirkungen der Corticosteroide bei ätiologisch unterschiedlich bedingten Sehnervenentzündungen abgelesen werden können. Im Grunde ist dies auch nicht möglich, da die Corticoidtherapie eine symptomatische Behandlung ist und als solche weitgehend unabhängig vom

Grundleiden unspezifisch stets gleiche Wirkungen am entzündeten Sehnerven entfaltet. Das unterschiedliche Verhalten der Fälle bei multipler Sklerose gegenüber den ätiologisch unklaren Fällen in der Veröffentlichung von RUCKER ist nicht zu deuten. Auch die schlechten Ergebnisse von OKSALA, wo bei 45 % der mit Cortison behandelten Fälle ein schlechter Endvisus resultiert, sind im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen nicht zu deuten.

In den Tabellen 3 und 4 sind die Prozentsätze der Visusendergebnisse von RUCKER, DODEN und OKSALA und die eigenen Ergebnisse noch einmal zusammengestellt. Sie umfassen eine Fallzahl von 537 Fällen, von denen 181 mit Corticoiden, 356 ohne Corticosteroide behandelt wurden. Die Tabellen zeigen, wenn man von den Ergebnissen OKSALA's absieht, etwa die gleichen Resultate wie die eigenen. Ein mehr oder weniger hoher Prozentsatz heilt in allen Gruppen beider Kategorien. Durchschnittlich liegt er in den Cortisongruppen höher. Eine etwas eingeschränkte Sehkraft am Ende der Behandlung haben in allen Gruppen jeweils nur wenige Fälle. Patienten, bei denen ein schlechter Endvisus resultiert, sind in den Cortisongruppen selten. Nur OKSALA findet ihn mit 45 % sehr hoch und RUCKER's ätiologisch unklare Fälle zeigen 30 % mit schlechtem Endvisus. Allgemein liegen in den Vergleichsgruppen die schlechten Visusendresultate höher als in den Cortisongruppen. Es wäre denkbar, daß an den schlechten Visusendresultaten von RUCKER und OKSALA ein hoher Prozentsatz nicht akuter Fälle ursächlich beteiligt ist.

In den Tabellen ist die vergleichende Arbeit von GILES und ISAACSON nicht mit aufgeführt, da hier die Zahlen mehrerer Vergleichsgruppen zu unterschiedlich sind. GILES und ISAACSON behandeln 80 Fälle. Dabei erzielen

sie bei 48 mit Corticosteroiden behandelten Fällen in 75 % einen Erfolg. 8 Kranke werden mit Typhus H Antigen und Vasodilatoren behandelt. Erfolg in 100%.

Behandlung mit Cortison oder ACTH.

Autor:	Fall- zahl	Visusendresultate in Prozent 5/4-5/7; 5/10-5/15; 5/25-0.		
RUCKER, ätiolo- gisch unklare Fälle.	27	52%	18%	30%
RUCKER, Fälle bei multipler Sklerose.	21	81%	5%	14%
DODEN	48	96%	4%	-
OKSALA	40	45%	10%	45%
Eigene Ergeb- nisse.	45	89%	9%	2%

Tabelle 3: Visusendresultate der einzelnen Autoren. Angaben in Prozent. Mit Corticoiden behandelte Fälle.

23 Fälle bekamen nur Typhus H Antigen bei einer Erfolgsquote von 78 %. Ein Patient wurde nicht behandelt. Angabe von 100 % Erfolg. Von 80 Fällen wurden somit 63 Patienten oder 79 % erfolgreich behandelt. GILES und ISAACSON kommen zu dem Ergebnis, daß zwischen der Behandlung der Sehnervenentzündungen mit Corticoiden und anderen Mitteln im Therapieerfolg kein signifikanter Unterschied besteht. Die Heilungsquoten liegen allgemein hoch.

Behandlung ohne Corticosteroide.

Autor:	Fall- zahl	Visusendresultate in Prozent 5/4-5/7; 5/10-5/15; 5/25-0.		
RUCKER, ätiolo- gisch unklare Fälle.	70	46%	21%	33%
RUCKER, Fälle bei multipler Sklerose.	65	75%	5%	20%
DODEN	105	80%	13%	7%
OKSALA	78	58%	18%	24%
Eigene Ergeb- nisse.	38	74%	10%	16%

Tabelle 4: Visusendresultate der einzelnen Autoren.
Angaben in Prozent. Ohne Corticoide be-
handelte Fälle.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Glucocorticoide bei Sehnervenentzündungen Wirkungen zeigen, die über eine zufällige Koinzidenz mit Spontanremissionen hinausgehen. Nicht nur in Einzelfällen zeigen sich Besserungen, sondern auch bei der vergleichenden Auswertung vieler Fälle liegen die Visusendresultate und die Krankheitsdauer durchschnittlich günstiger als in den Vergleichsgruppen.

In keinem Fall der an der Marburger Augenklinik behandelten Fälle von Sehnervenentzündungen traten ungünstige Nebenwirkungen bei allgemeiner Corticosteroid-

behandlung auf. Die Untersuchung in der Medizinischen Poliklinik sichert überdies vor der Anwendung bei eventuell vorhandenen Kontraindikationen.

Obwohl endgültige Schlüsse aus den relativ kleinen Zahlen nicht gezogen werden dürfen, erscheint es doch gerechtfertigt, zur Abkürzung der Krankheitsdauer und zur Verbesserung der Visusendresultate und damit Verminderung der Defektheilungen den Formenkreis entzündlicher Sehnervenerkrankungen mit Glucocorticoiden zu behandeln.

VI. Zusammenfassung.

=====

Im allgemeinen Teil der Arbeit werden Formen, Pathogenese, Ätiologie und Therapie der Sehnervenentzündungen an Hand der Literatur dargestellt. Nach einem Überblick über die Stellung der Glucocorticoide im Gesamtgebiet der Medizin wird versucht, die Eigenschaften der Nebennierenrindenhormone darzustellen, die eine Anwendung bei Sehnervenentzündungen theoretisch gerechtfertigt erscheinen läßt.

Im speziellen Teil der Arbeit werden die Erfahrungen mitgeteilt, die bei der Corticoidbehandlung der Sehnervenentzündungen an der Universitäts-Augenklinik Marburg gemacht wurden. Zu diesem Zweck wurde den mit Corticoiden behandelten Patienten eine Vergleichsgruppe gegenübergestellt, die ohne Corticoide behandelt wurde. Es werden 83 Fälle ausgewertet, von denen 45 mit Corticosteroiden, 38 ohne Corticosteroide behandelt wurden. Von diesen 83 Fällen sind in der Cortisongruppe 35 akute Fälle, in der Vergleichsgruppe 33 Fälle. Von 15 nicht akuten Sehnervenentzündungen entfallen 10 auf die Corticoidgruppe, 5 auf die Vergleichsgruppe.

Der Vergleich führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Ausgangslage:

In der Cortisongruppe war der Aufnahmevisus als etwaiger Maßstab für die Schwere der Erkrankung im Durchschnitt schlechter als in der Vergleichsgruppe.

2. Visusendresultate:

Die Visusendresultate sind in der Cortisongruppe günstiger. 35 Fälle erreichen vollen Visus gegenüber 22 Fällen in der Vergleichsgruppe. Der Prozentsatz der Visusendresultate zwischen 5/4 und 5/7 beträgt in der Cortisongruppe 89 %, in der Vergleichsgruppe 74 %. 2 % der Cortisonfälle erreichen

einen Visus von 5/25 und schlechter, in der Vergleichsgruppe sind es 16 %. Bei Trennung der Visusendresultate akuter und nicht akuter Fälle erreichen bei den akuten Fällen mit Cortison 94 % von 35 Fällen vollen Visus, in der Vergleichsgruppe 79 % von 33 Fällen. Bei den nicht akuten Fällen sind es in der Cortisongruppe 7 von 10 Fällen, in der Vergleichsgruppe 2 von 5 Fällen.

3. Krankheitsdauer:

Die Krankheitsdauer wird durch Corticoidtherapie deutlich verkürzt. Sie beträgt in der Cortisongruppe durchschnittlich 24 Tage, in der Vergleichsgruppe 43 Tage. Für die akuten Fälle liegt die durchschnittliche Krankheitsdauer in der Cortisongruppe bei 18 Tagen, in der Vergleichsgruppe bei 41 Tagen. Nicht akute Fälle der Cortisongruppe erreichen in durchschnittlich 43 Tagen den Endvisus, die Vergleichsgruppe benötigt dazu 54 Tage.

4. Rückgang entzündlicher Papillenerscheinungen:

Der Rückgang der entzündlichen Erscheinungen an der Papille ist in der Cortisongruppe durchschnittlich früher zu beobachten als in der Vergleichsgruppe. Der Durchschnittswert liegt bei den mit Corticoiden behandelten Fällen bei 14 Tagen, in der Vergleichsgruppe bei 27 Tagen.

5. Einfluß der Behandlungsverzögerung auf das Ansprechen der Corticoidtherapie:

Je länger die Sehverschlechterung vor dem Behandlungsbeginn zurückliegt, um so länger dauert das Ansprechen der Therapie. Lag die Sehverschlechterung 1 bis 10 Tage zurück, so vergingen bis zu deutlicher Visusbesserung durchschnittlich 12 Tage, lag die Sehverschlechterung über 10 Tage zurück, trat die Visusbesserung erst nach 25 Tagen ein.

Diese Ergebnisse und eine Reihe typischer Fälle, die im Anschluß daran im einzelnen dargestellt werden, zeigen die gute symptomatische Wirksamkeit

der Corticoide bei Sehnerventzündungen. Obwohl der zu Grunde liegende Krankheitsprozess nicht beeinflußt und das Auftreten von Rezidiven nicht verhindert werden kann, kommt es durch die Corticoidtherapie zur Verkürzung der Krankheitsdauer, zur Verbesserung der Visusendresultate und zur Verminderung von Defektheilungen. Die Anwendung der Corticosteroide erscheint nach diesen Ergebnissen vor allem bei den akuten Fällen von Neuritis nervi optici gerechtfertigt.

VII. Literaturverzeichnis.

1. Agatston, H.: The Use of Cortisone in Ocular Conditions.
Amer. J. of Ophthalm. 34, 1655-1664, 1951.
2. Alexander, L.: Prognose und Behandlung der multiplen Sklerose. J. Amer. med. Ass. 166, 1943, 1958.
Zit.: Pette, E. und H., Bauer, H.: Zur Ätiologie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Dtsche. med. Wschr. 84, 2061-2066 und 2115-2119, 1959.
3. Appelmans, M.: Névrite rétrobulbaire aigue traitée par la cortisone. Bull. Soc. Ophtalm. France 1952, 489-491.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 60, 93, 1953.
4. Appelmans, M. et Heffinck, L.: Traitement de la névrite optique par la cortisone. Bull. Soc. belge Opht. 101, 476-484, 1952.
5. Appelmans, M., Jamotton, L. et D'Espallier, J.: Traitement des névrites optiques par les corticoides. Sociétés Belge D'Ophtalm. Réunion du 25 Juin 1961.
Ref.: Arch. D'Ophtalm. 21, 590, 1961.
6. Arkin, W. und Hryniewska, H.: On the Treatment of Retrobulbar Neuritis with Mild Hypoglycemic Shocks. Ophthalmologica 128, 107-113, 1954.
7. Audouéineix, E.: Corticothérapie des névrites rétrobulbaires éthyliques. Bull. Soc. Ophtalm. France 1960, 124-127.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 82, 75, 1961.
8. Audouéineix, M.E.: Traitement par la delta-cortisone de onze névrites optiques rétrobulbaires aiguës. Diskussion de leur origine virale. Bull. Soc. Ophtalm. France 1959, 202-209.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 78, 264, 1960.
9. Bayet, T. et Brihaye- van Geertruyden, M.: Evolution de quelques cas de névrites optiques et rétrobulbaires traitées par injections rétrobulbaires d'hydrocortisone. Bull. Soc. Belge Ophtalm. 117, 489-506, 1958.

10. Biemond, A.: Nervus Opticus und Chiasma. Fortschr. der Augenhk. Biblioth. ophth. Basel, 36, 79-106, 1952.
11. Bishay, A.: Four cases of post-febrile Retrobulbar Neuritis treated with Cortisone. Bull. Soc. Ophthal. Egypt. 52, 285-286, 1959. Ref.: Ophthalm. Literature 13, 3583, 1959.
12. Brickner, R.M. and Franklin, G.: Arch. of Neur. 58, 125, 1947. Zit.: Schrader, A.: Die Multiple Sklerose. In: Handbuch der Inn. Med. 5, 2, 649- 776, 1953.
13. Brihaye- van Geertruyden, M.: Traitement d'une névrite rétrobulbaire unilatérale aigue par injections rétrobulbaires repities d'hydrocortisone. Arch. d'Ophthm. 16, 274-282, 1956. Ref.: Zbl. Ophthalm. 69, 1956-57.
14. Calmettes, L., Névrite optique et traitement généré- Deodati, F., Da- ral par la cortisone. Bull. Soc. Ophtalm raux, H., Bec, P.: France 1953, 540-541. Ref.: Zbl. Ophthalm. 62, 194, 1954.
15. Calmettes, L., Névrite optique rétrobulbaire ourlienne et corticothérapie. Bull. Soc. Ophtalm. Deodati, F., Da- raux, H., Bec, P.: France 1958, 180-183. Ref.: Zbl. Ophthalm, 75, 285, 1959.
16. Casanovas, J., Resultades terapeuticos con la predniso- Y Bruix, J.: na en oftalmologia. Arch. Soc. Oftalm. hisp.- amer. 16, 438-448, 1956.
17. Charcot, J.M.: Progrés méd. 7, 97, 1879. Zit.: Schrader, A.: Die Multiple Sklerose. In: Handbuch der Inn. Med. 5, 2, 649-776, 1953.
18. Cremona, A., The Therapeutic Use of Gonadotropin and Muzzio d'Ameli- ACTH in Ophthalmologie. Arch. Oftal. a, J.C., and (B. Aires). 31, 131-136, 1956. Nallar, L.: Ref.: Ophthalm. Literature 10, 890, 1956.
19. Dhir, B.K., Optic Neuritis: Treatment by ACTH and Sofat, B.K., Cortisone. J. Indian med. Ass. 33, 378- Nahata, M.C.: 381, 1959. Ref.: Zbl. Ophthalm. 79, 261, 1960.
20. Di Fernando, D.: Eritema exsudativa polimorfe e neurite ottica. Arch. Ottalm. (ital.). 53, 1949.

21. Doden, W.: Einscheidungen der Netzhautvenen bei Multipler Sklerose. Dtsche. med. Wschr. 88, 1866-1870, 1957.
22. Doden, W.: Zur Corticosteroidtherapie der akuten Neuritis nervi optici. Österr. Ophth. Gesellschaft 1962, 244-248.
23. Dollfus, M.A., Un cas de neuromyéélite optique aigue. Richet, CH., Bull. et Mem. Soc. France Ophtalm. 67, Meyer-Heine, 287-288, 1954.
Dagorne, Codron:
24. Domenjoz, H.: Sur le mécanisme d'action des substances autoinflammatoires. Actualités Pharmakologiques 7. Serie. Paris 1954.
Zit.: Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. VEB Georg Thieme, Leipzig 1960.
25. Fog, F.: Some Experiences with ACTH Treatment in Disseminated Sclerosis. Acta endocrinol. (Copenh.) 9, 213-257.
Zit.: Pette, E. und H., Bauer, H.: Zur Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose. Dtsche. med. Wschr. 84, 2061-2066 und 2115-2119, 1959.
26. Funasaka, K.: Lumbal Applikations of Hydrocortisone and Prednisolone (Predonen) in some optic Diseases. J. clin. Ophthalm. 13, 538-543, 1959.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 77, 189, 1959.
27. Geraud, J., Névrite optique oedémateuse au cours Taberly, F., d'une sclerose en plaques. Rev. d'Otol. et Gleize, L.: 25, 184-185, 1953.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 61, 210, 1954.
28. Giles, C.L. The Treatment of Acute Optic Neuritis. and Isaacson, Arch. Ophthal. (Chicago), 66, 176-179, J.A.: 1961.
29. Glaser, G.H. Effects of Corticotropin (ACTH) and and Merrit, H.: Cortisone in Disorders of Nervous System. J. Amer. Med. Assoc. 148, 898-904, 1952.
30. Gordon, D.M., The Use of ACTH and Cortisone in Ophthalmologie. Amer.J. of Ophthalm. 34, 1675- McLean, J.M., 1684, 1951.
Koteen, H.,
Bousquet, F.P.,
McCusker, W.D.,
Baras, J., Wet-
zig, P., Nor-
ton, E.W.D.:

31. Gordon, D.M.: Hydrocortisone in Ophthalmologie.
Amer. J. of Ophthalm. 37, 533-540,
1954.
32. Gordon, D.M.: Prednison and Prednisolon in Ocular
Disease. Amer. J. of Ophthalm. 41,
593, 1956.
33. Gordon, D.M.: Corticosteroidtherapie in Ophthalmologie.
Ophthalm. ib.- amer. 20, 1734, 1958.
34. Gordon, D.M.: Dexamethasone in Ophthalmologie.
Amer. J. of Ophthalm. 48, 656, 1959.
35. Gross, F.: Klin. Wschr. 34, 929, 1956.
Zit.: Siegenthaler, W., Siegenthaler, G.
und Isler, U.: Grundlagen und Indika-
tionen für die Behandlung innerer Krank-
heiten mit Cortisonen unter spezieller
Berücksichtigung von Prednisolon.
Die Medizinische 50, 2020-2030, 1958.
36. Hallervorden, J.: Die Multiple Sklerose als Virus-
krankheit. Ein Vergleich mit den Virus-
krankheiten der Pflanzen. Nervenarzt
23, 1, 1952.
37. Hallervorden, J.: Anatomie und Pathogenese der Mul-
tiplen Sklerose. Münch. med. Wschr.
1955, 509-518.
38. Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxi-
kologie. VEB Georg Thieme, Leipzig 1960.
39. Hench, P.S., Proc. Staff. Med. Mayo Clin. 24, 191 und
Kendall, E.C., 227, 1949.
Slocumb, C.H. Zit.: Siegenthaler, W., Siegenthaler, G.,
and Polley, H.: Isler, U.: Grundlagen und Indikationen
für die Behandlung innerer Krankheiten
mit Cortisonen unter spezieller Berück-
sichtigung von Prednisolon. Die Medizi-
nische 50, 2020-2030, 1958.
40. Hertzberg, R.: Neuromyelitis optica treated with Corti-
son. Report of a Case. Med. J. Austral.
1953, II, 752-753.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 62, 1954.
41. Heydenreich, A.: Kortikosteroide in der Augenheil-
kunde. Dtsch. Ges. wesen 17, 1542-1546,
1962.
42. Hizikata, F. On the so-called "mild chronic axial op-
and Kimura, T.: tic Neuritis". J. clin. Ophthalm. 12,
487-491, 1958. (mit engl. Zus. fassg.).
Ref.: Zbl. Ophthalm. 76, 309, 1959.

43. Holtermann, W.: Cortison und Auge. Indikationen und Gegenindikationen einer Corticosteroidbehandlung am Auge. Dtsche. med. Wschr. 88, 1627-1633, 1963.
44. Hotovy, D.: Arch. internat. pharmacodynam. therap. 111, 420, 1957.
Zit.: Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. VEB Georg Thieme, Leipzig 1960.
45. Huguénin, A., Neuromyéélite optique traitée avec succès
Foissin, J., par delta-1-déhydrocortisone. Soc. Méd.
Ferrand, J, et Hôp. Alger. 1. Mars 1957.
Courtois, H.: Ref.: Arch d'Ophtalm. 17, 614 und 740, 1957.
46. Kawano, H., The Effekt of Deltacortril on Eye Di-
Oshige, G., sease. J. clin. Ophthalm. 13, 661-664,
Omuda, T., So- 1959. Japanisch. Mit englischer Zusam-
noda, S. and menfassung.
Otsuka, T.: Ref.: Zbl. Ophthalm. 78, 213, 1959/60.
47. Kazdan, P., Intravenous Treatment of Optic Neuritis.
and Kennedy, Comparison of Corticotropin and Typhoid
R.J.: Bacilli.
Arch. of Ophthalm. 53, 700-701, 1955.
48. Klinge, F. In: Allergie. Herausgegeben von Hansen,
und Fassben- K.. 86 ff. Georg Thieme, Stuttgart 1957.
der, H.G.:
49. Koyama, A., Un cas de névrite rétrobulbaire aigue
Seki, S.: rapidement améloirée après injection
intraspinal de prednisolone. Folia
Ophth. Jap. 10, 1067-1071, 1959.
Ref.: Arch d'Ophtalm. 22, 547, 1962.
50. Krotkiewski, A.: A Case of Puerperal Optic Neuritis
Treated by Intravenous ACTH. Pol. Arch.
Med. 25, 89-94. 1955.
Ref.: Ophthalm. Literature 9, 2918, 1955.
51. Kyrieleis, W.: Über das Auftreten multipler Abszesse in
beiden Sehnerven im Verlauf einer Strep-
tokokkensepsis. Klin. Mbl. Augenhk. 85,
194-202, 1930.
52. Kyrieleis, W.: Die Augeveränderungen bei den entzündli-
chen Erkrankungen des Zentralnerven-
systems. In: Schieck - Brückner, kurzes
Handbuch der Ophthalmologie, Band VI,
669-799. Springer, Berlin 1931.
53. Kyrieleis, W.: Klinik der Augensymptome bei Nerven-
krankheiten, Walter de Gruyter, Berlin
1954.

54. Kyrieleis, W.: Der Opticus als Hirnbahn und peripherer Nerv. Dtsche. med. Wschr. 81, 397-400, 1956.
55. Kyrieleis, W.: Die Behandlung der entzündlichen Sehnervenerkrankungen. In: Rohrschneider, W.: Augenheilkunde in Klinik und Praxis. F. Enke, Stuttgart 1958.
56. Langenbeck, K.: Neuritis retrobulbaris und Allgemeinerkrankungen. Von Graefes Arch. f. Ophth., 87, 1914, 226-280.
57. Laux, W.: Behandlung der Multiplen Sklerose mit Hydrocortison. Medizinische 1363-1364, 1956.
58. Lehringer, F.E.: Allgemeine Corticosteroidbehandlung in der Augenheilkunde. Mediz. Monatsschr. 14, 434, 1960.
59. Leopold, J.H., Amer. J. of Ophthalm. 34, 361, 1951.
Purnell, J.E.,
Cannon, E.J.,
Steinmetz, C.G.
and McDonald, P.R.:
60. Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme. Georg Thieme, Stuttgart 1959.
61. Lewis, P.M.: Optic Neuritis Treated with Corticotropin. Amer. J. of Ophthalm, Society proceedings. 40, 433, 1955.
62. Loew, P.G.: Ursachen und Erscheinungsformen der Neuritis nervi optici. Inaug. Diss. Marburg 1959.
63. Lüthy, F.: Z. Neur. 128, 290, 1930.
Zit.: Schrader, A.: Die Multiple Sklerose. In: Handbuch der Inn. Med. 5, 2, 649-776, 1953.
64. Mason, H.L., J. Biol. Chem. 114, 613, 1936.
Myers, C.S., Zit.: Siegenthaler, W., Siegenthaler, G.,
und Kendall, Isler, U.: Grundlagen und Indikationen
C.E.: für die Behandlung innerer Krankheiten
mit Cortisonen unter spezieller Berücksichtigung von Prednisolon. Medizinische 50, 2020-2030, 1958.
65. McReynolds, W., Bilateral Optic Neuritis Following Small-Havener, W.H., pox Vaccination and Diphtherie - Tetanus
Petrolulos, M.: Toxoid. Amer. J. Dis. Childr. 86, 601-603, 1953.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 63, 164, 1954/55.

66. Möller, K.O.: Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationalen Pharmakotherapie. Benno Schwabe u. Co., Basel und Stuttgart, 1961.
67. Mollica, V.: Sinusite etmoido-sphenoidali e neuriti ottiche retrobulbari. Riv. oto-neuro-oftalm. 32, 489-538, 1957.
68. Morales, M.: Optic Neuritis in Lactation. Arch. chil. Oftal. 16, 143-146, 1959.
Ref.: Ophthalm. Literature 13, 3584, 1959.
69. Neubauer, H.: Klin. Mbl. Augenhk. 131, 43 und 690, 1957.
70. Neubauer, H.: Kortikosteroidbehandlung bei Neuritis und Karges, E.: nervi optici. Klin. Mbl. Augenhk. 134, 615-627, 1959.
71. Neubauer, H.: Erfahrungen mit der Corticosteroidbehandlung der Neuritis nervi optici. Klin. Mbl. Augenhk. 137, 515-517, 1960.
72. Ohashi, K., Saigo, T. and Tana, S.: Two Cases of Acute Retrobulbar Optic Neuritis Effected Dominantly by Decadron and the Etiology. Acta Soc. ophthalm. jap. 64, 2602-2606, 1960. (Mit engl. Zus. fassg.) Japanisch.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 83, 363, 1961.
73. Oksala, A.: Cortisone Therapy in Fasciculitis Optica. Ophthalmologica 148, 13-24, 1964.
74. Otto, D.: Die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Corticoiden. Dtsch. Zentralblatt f. Nervenhk. 185, 159-169, 1963.
75. Otto, J.: Zur Therapie der Neuritis retrobulbaris bei multipler Sklerose. Klin. Mbl. Augenhk. 131, 690-691, 1957.
76. Paez Allende, F.: Acute Retrobulbar Neuritis. Rapid Cure with Tetracycline and Prednisone. (In Portugese). Arch. Soc. oftal. Litoral. 10, 107-110, 1957.
Ref.: Ophth. Literature 12, 4646, 1958.
77. Pallarés, J.: Sugevencias sobre la etiologia y tratamiento de ciertas neuritis opticas de origen desconocido. Arch. Soc. Oftalm. Hisp.-Amer. 16, 1123-1233, 1956.
Ref.: Zbl. Ophthalm. 73, 1958.

78. Peters, W.: Über die Neuritis nervi optici arteriosklerotischer Genese. Klin. Mbl. Augenhk. 132, 3, 1958.
79. Pette, E. und H., Bauer, H.: Zur Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose. Dtsch. med. Wschr. 84, 2061-2066 und 2115-2119, 1959.
80. Pette, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Georg Thieme, Stuttgart 1942.
81. Phalke, R., Shrivastava, M.P.: Neuromyelitis Optica Treated with Cortison. J. Indian. Ass. Med. 34, 177-178, 1960.
Ref.: Ophth. Literature 14, 3110, 1960.
82. Floog, D., Bleek, G. und Wenzel, V.: Die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Nebennierenrinden- Hormonen. Klin. Wschr. 37, 946-949, 1959.
83. Ragnetti, E.: Sulla terapia della neurite retrobulbare acute ad etiologia sconosciuta. Boll. Oculist. 38, 789-800, 1959.
84. Raimondo, N. e Colombo-Bolla, M.: Sulla terapia della neurite ottica acuta, iniezione retrobulbare di prednisolone. Atti Soc. Oftalm. Lombarda N.S. 11, 199-208, 1956.
85. Reichstein, H.: Helv. chim. Acta 19, 1107, 1936.
Zit.: Siegenthaler, W., Siegenthaler, G., Isler, U.: Grundlagen und Indikationen für die Behandlung innerer Krankheiten mit Cortisonen unter spezieller Berücksichtigung von Prednisolon. Medizinische 50, 2020-2030, 1958.
86. Renard, C. et Garrigue, E.: Traitement des inflammations du globe en particulier de celles du nerf optique par la deltacortisone. Bull. Soc. Ophthalm. France. 1956, 861-866.
87. Rintelen, F.: Opticuserkrankungen im Zusammenhang mit Affektionen des Zentralnervensystems. Klin. Mbl. Augenhk. 125, 129-145, 1954.
88. Rössle, R.: Wiener klin. Wschr. 45, 609, 1932.
Zit.: Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme. Georg Thieme, Stuttgart 1959.
89. Rucker, W.C., Taub, J.: The Relationship of Retrobulbar Neuritis to Multiple Sclerosis. Amer. J. of Ophthalm. 37, 494-497, 1954.

90. Rucker, W.C.: Optic Neuritis of Unknown Etiology. Trans. Amer. Acad. Ophthalm. a. Otolaryngal. 60, 93-98, 1956.
91. Sasso, B.: Optic Neuritis Following Chickenpox. Ophthalmologica 136, 157-160, 1958.
92. Sbordone, G.: Note di Terapia con prednisolone in alcune malattie oculari. Arch. Ottal. 65, 45-49, 1961.
93. Schaltenbrand, G.: Die Multiple Sklerose des Menschen. Georg Thieme, Stuttgart 1943.
94. Schaltenbrand, G.: Die Nervenkrankheiten. Georg Thieme, Stuttgart 1951.
95. Scheie, H.G.: ACTH and Cortisone in Ophthalmologie. A.M.A. Arch. Ophthalm. 45, 301-316, 1951.
96. Schrader, A.: Die Multiple Sklerose. In: Handbuch der Inneren Medizin V, 2, 649-776, 1953.
97. Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptations-syndrom. Georg Thieme, Stuttgart 1953.
98. Selye, H.: Der derzeitige Stand der Stressforschung. In: Meng, H.: Psyche und Hormon. Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1960.
99. Sharma, B.C., Kulshrestha, O.P. and Nath, J. of Ophthalm. 49, 824-827, 1960.
R.:
100. Siegenthaler, W., Grundlagen und Indikationen für die
Siegenthaler, G., Behandlung innerer Krankheiten mit
und Isler, U.: Cortisonen unter spezieller Berücksichtigung von Prednisolon. Medizinische 50, 2020-2030, 1958.
101. Siegert, P.: Sehnervenerkrankungen und Diphtherieschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. 24, 769, 1949.
102. Smith, E.L.: Intravenous Use of Corticotropin in Optic Neuritis. Arch. of Ophth. 49, 303-312, 1953.
103. Spira, R., Disseminated Sclerosis and Allied Spastic
Einhorn, A.V.: Conditions. Adrenocorticotrophic Hormons in Combination with Physiotherapy. Brit. J. of Physical. Med. 18, 134-137, 1955.
Zit.: Pette, E. und H., Bauer, H.: Zur Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose. Dtsch. med. Wschr. 84, 2061-2066 und 2115-2119, 1959.

104. Steiner, G.: Multiple Sklerose. Ihre Ätiologie, Pathogenese und Therapie. Monographie aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie. Springer 1962.
105. Takagi, Y.,
Konishi, K.,
Kishimoto, K.: Intravenous Use of Corticotropin in the Treatment of Optic Neuritis. J. clin. Ophthalm. 12, 1619-1624, 1958, Japanisch. Mit englischer Zusammenfassung. Ref.: Zbl. Ophthalm. 77, 345, 1959.
106. Turnbull, D.C.: Optic Neuritis Associated Bornholm Disease. Amer. J. of Ophthalm. 46, 81-83, 1958.
107. Unthoff, W.: Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. Arch. f. Psych. u. Nervenhk. XXI. Zit.: Langenbeck, K.: Neuritis retrobulbaris und Allgemeinerkrankungen. Von Graefes Arch. f. Ophth. 87, 226-280, 1914.
108. Wayoff, M.,
Déom, R.: Optic Neuritis following Tonsillectomy. Rev. oto-neuro-ophtal. 31, 307-308, 1959. Ref.: Ophthalm. Literature 13, 2867, 1959.
109. Weil, A. und
Bradburne, E.: J. of Neuropath. 7, 4, 1948. Zit.: Schrader, A.: Die Multiple Sklerose. In: Handbuch der Inneren Medizin V, 2, 649-776, 1953.
110. Wessely, E.
und Guist, G.: Die Behandlung der retrobulbären Neuritis mit Berücksichtigung von Erkrankungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen. Klin. Mbl. Augenhk. 116, 175-184, 1950.
111. Wettstein, A.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, 214, 1956. Zit.: Siegenthaler, W., Siegenthaler, G. und Isler, U.: Grundlagen und Indikationen für die Behandlung innerer Krankheiten mit Cortisonen unter spezieller Berücksichtigung von Prednisolon. Medizinische 50, 2020-2030, 1958.
112. Wintersteiner, J. Biol. Chem. 116, 291, 1936. O. und Pfiffner, J.J.: Zit.: Siegenthaler, W. und G. und Isler. Siehe Lit. verzeichnis 111.
113. Woods, A.C.: The Present Status of ACTH and Cortisone in Clinical Ophthalmologie. Amer. J. of Ophthalm. 34, 945-960, 1951.

Herrn Professor Dr. med. W. Straub danke
ich für die Arbeitsmöglichkeit an der
Universitäts - Augenklinik Marburg.

Für die Überlassung des Themas sowie
für zahlreiche Anregungen und Ratschlä-
ge möchte ich an dieser Stelle Herrn
Professor Dr. med. H. Neubauer beson-
ders herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 26. 11. 1937 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts und Notars Karl Gebhardt und seiner Ehefrau Alice, geborene Eiermann, in Zerbst/ Anhalt geboren. Ich besuchte von 1943-1951 die Grundschule in Zerbst. Nach vierjährigem Besuch der Oberschule in Zerbst bestand ich im Sommer 1955 das Abitur. Da ich zum Studium an den Hochschulen der DDR nicht zugelassen wurde, flüchtete ich im Herbst 1955 nach Westberlin. Dort besuchte ich ein Jahr die Fichtenbergschule in Berlin - Steglitz und bestand im Sommer 1956 die Ergänzungsprüfung zur Anerkennung der Reifeprüfung der DDR. Im Herbst 1956 begann ich in Marburg mit dem Medizinstudium. Im Herbst 1960 bestand ich das Physikum. Ich setzte das Medizinstudium in Marburg fort und meldete mich nach Abschluß der klinischen Semester im Juli 1963 zur ärztlichen Prüfung. Am 18.2.1964 bestand ich das Staatsexamen. Vom 1. April bis zum 15. August 1964 war ich als Medizinalassistent in der Marburger Universitäts - Augenklinik beschäftigt.

M e i n e a k a d e m i s c h e n L e h r e r
w a r e n d i e H e r r e n P r o f e s s o -
r e n u n d D o z e n t e n :

In Marburg:

Beckmann, Beermann, Berendes, Bock, Braun-Falco,
Bücher, Dimroth, Exner, Förster, Gedigk, Grebe,
Gross, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hilde-
brandt, Hornung, Huber, Jacob, Lang, Linneweh,
Löhr, Lübbers, Mahr, von Manger-König; Marx,
Mattes, Maurath, du Mesnil de Rochemont, Meyer,
Müller, Neubauer, Niessing, Nieth, Petry, Pir-
son, Prinz, Roger, Rollhäuser, Schmid, Schmitz,
Schölmerich, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess,
Stein, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt,
Würterle.

